

**Die Wirkung von Clozapin auf die Spätdyskinesie
nach Neuroleptika**

Thomas Löscher

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Die Wirkung von Clozapin auf die Spätdyskinesie nach
Neuroleptika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Löscher

aus

Heidenheim an der

Brenz

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Hippius

Dekan: Prof.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.4.1978



Die Untersuchung wurde
vom Mai 1973 bis zum November 1974
im Bezirkskrankenhaus Haar bei München
durchgeführt

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Eckhart Rütter
aussprechen für seine Unterstützung bei der Durch-
führung der Untersuchung und der Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	Seite
<u>1.1 Spätdyskinesie</u>	
1.11 Erstbeschreibung und Nomenklatur.....	5
1.12 Erscheinungsbild und Kasuistik.....	5
1.13 Häufigkeit.....	8
1.14 Dispositionsfaktoren	8
1.141 Geschlecht.....	8
1.142 Alter.....	8
1.143 Therapiedauer.....	11
1.144 Neuroleptikaart.....	11
1.145 Neuroleptikamenge und Dosierung.....	12
1.146 Art und Dauer der psychiatr.Grundkrankheit...	14
1.147 Cerebrale Vorschädigung und Krampftherapie...	14
1.148 Andere Dispositionsfaktoren.....	15
1.15 Verlauf und begleitende extrapyramidalmotorische Störungen.....	15
1.16 Prophylaxe und Therapie.....	19
1.17 Differentialdiagnose.....	23
1.18 Pathophysiologie.....	29
<u>1.2 Clozapin</u>	
1.21 Chemie.....	36
1.22 Pharmakologie	36
1.23 Biochemie.....	41
1.24 Klinik	43
<u>1.3 Clozapin und Spätdyskinesie.....</u>	47
2. PROBLEMSTELLUNG und ZIELSETZUNG	48
3. MATERIAL und METHODIK	
<u>3.1 Voruntersuchung und Clozapinstudie</u>	50
<u>3.2 Chorea Huntington</u>	61
4. ERGEBNISSE	
<u>4.1 Voruntersuchung</u>	63
<u>4.2 Clozapinstudie</u>	
4.21 Patientengut	68
4.22 Allgemeine Befunde	70
4.23 Blutdruck und Pulsfrequenz.....	74
4.24 Neurologische Befunde.....	74
4.25 Webster-rating-scale.....	77

4.26 Simpson-rating-scale	
4.261 Rigor.....	77
4.262 Tremor.....	81
4.27 Handschriftenproben.....	83
4.28 Dyskinesien	
4.281 Dyskinesien im Kopfbereich	83
4.282 Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten.....	88
4.283 Akathisie und akathisieähnliche Unruhe.....	90
4.284 Atmungsstörungen	90
4.285 Provokationen	93
4.286 Psychische Einflüsse	93
<u>4.3 Chorea Huntington</u>	<u>97</u>

5. DISKUSSION

<u>5.1 Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Untersuchung</u>	<u>105</u>
<u>5.2 Vergleich mit anderen Untersuchungen.....</u>	<u>106</u>
<u>5.3 Theoretische Schlußfolgerungen und Überlegungen..</u>	<u>109</u>

6. ZUSAMMENFASSUNG.....	114
-------------------------	-----

7. LITERATURVERZEICHNIS	116
-------------------------------	-----

1. Einleitung

1.1. Spätdyskinesie

1.11 Erstbeschreibung und Nomenklatur

Bereits kurz nach der Einführung des Chlorpromazins im Jahre 1952 (83) wurde neben seiner günstigen Wirkung auf psychotische Symptome die Auslösung eines pharmakogenen Parkinsonsyndroms beschrieben (193). Als weitere extrapyramidalmotorische Störungen durch Neuroleptika wurden 1956 die Frühdyskinesie (191) und die Akathisie bzw. Tasikinese bekannt (193). Hall et al. (139) und Schönecker (246) wiesen zum erstenmal auf hyperkinetische Erscheinungen hin, die über das Absetzen der Neuroleptika hinaus persistierten. 1959 wurde die Spätdyskinesie von Sigwald et al. (249) und Brousolle et al. (30) als eigenständiges den bereits bekannten extrapyramidalmotorischen Störungen nicht unterzuordnendes Syndrom beschrieben und erkannt, daß diese motorische Störung eine Folge langfristiger Neuroleptikatherapie ist. Daraufhin erschien eine größere Zahl kasuistischer Mitteilungen (189,272) und Übersichten (55,67,173,186). Die ersten Fälle im deutschen Sprachraum wurden von Haddenbrock veröffentlicht (136).

Heute hat sich die Bezeichnung "Spätdyskinesie" bzw. "tardive dyskinesia" und "dyskinésie tardive" durchgesetzt (60), während die verschiedenen Synonyma (terminales extrapyramidales Insuffizienzsyndrom, persistierende extrapyramidale Hyperkinesen etc.) nicht mehr benutzt werden sollten, da sie ätiologische und prognostische Aussagen implizieren (186) und zu Verwechslungen mit Hyperkinesien anderer Genese führen können (45).

1.12 Erscheinungsbild und Kasuistik

Bei der Spätdyskinesie handelt es sich um unwillkürlich ablaufende motorische Phänomene (78). Diese können sich als tonische, phasische oder rhythmische Kontraktionen einzelner Muskeln oder Muskelfasern manifestieren. Meist handelt es sich jedoch um echte "Bewegungen", die durch das Zusammenspiel

mehrerer Muskeln bzw. Muskelfasern zustande kommen. Diese Hyperkinesen können sich prinzipiell in jedem Teil der Skelettmuskulatur abspielen. Bei über 90% der Patienten mit Spätdyskinesie findet man jedoch Hyperkinesen im Oral- Perioralen Bereich. Bei über 40% ist ausschließlich dieser Bereich betroffen (60,141). Es handelt sich vor allem um Bewegungen der Zunge., der Kaumuskulatur und der perioralen mimischen Muskulatur (271). Zungenwälzen, Kaubewegungen, Schmatzen und Schnutenbildung sind typische Beispiele. Tab. 15 (Seite 59) zeigt alle im Kopfbereich vorkommenden Dyskinesien. Häufig sind verschiedene Bewegungsformen gleichzeitig nebeneinander vorhanden. Die unbewegten Gesichtspartien - meist die obere Gesichtshälfte - zeigen oft eine deutliche Hypo- oder Amimie (75,78), die bei einem Teil der Patienten wohl auf das gleichzeitig bestehende Parkinsonsyndrom zurückzuführen ist (243,272). Dyskinesien der Augenmuskeln sind selten (60). Blickkrämpfe und Schauanfälle wie bei der Frühdyskinesie kommen nicht vor. Dyskinesien der Mundboden- und Pharynxmuskulatur verursachen bei manchen Patienten Schluckstörungen. Artikulationsstörungen und verwaschene Sprache können durch enorale und Zungendyskinesien aber auch durch gleichzeitiges Parkinsonsyndrom und Salivationsstörungen bedingt sein (55). Bei ca. der Hälfte der Patienten bestehen Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten (60). Es handelt sich um choreatische, athetotische, torsionsdystone und ballistische Hyperkinesen, die an den Extremitäten vor allem distal lokalisiert sind (78,271). Besonders häufig sind choreoathetotische Dyskinesien der Finger und Zehen. Weiterhin kommen rhythmische Schaukelbewegungen von Kopf, Rumpf und Becken vor (73,134,141). Bei manchen Patienten bestehen Unregelmäßigkeiten der Atemfrequenz und Atemtiefe, denen Dyskinesien der Thorax- und Zwerchfellmuskulatur zugrunde liegen (60,75,141,271) Tab.15 (Seite 59) und Tab.16 (Seite 60) zeigen die an Rumpf und Extremitäten vorkommenden Dyskinesien. Bei einem kleinen Teil der Patienten liegen gleichzeitig Haltungsstörungen vor wie Anteflexion des Kopfes, Torticollis,

Torsion und Lateralflexion der Wirbelsäule, Beckenlordose, Armabduktion und Hyperextension von Fingern und Großzehe (60).

Die Dyskinesien haben häufig einen stereotyp wiederkehrenden Ablauf. Das zum Teil aus verschiedenen Dyskinesieformen bestehende Bewegungsmuster wiederholt sich ständig in fast der gleichen Weise (73,75). Die einzelnen Zyklen dauern meist zwischen 0,5 und 2 sec. (60). Art, Ausprägung und Frequenz der Bewegungsmuster werden durch Konzentration, Emotion und psychomotorische Aktivität beeinflusst. Werden die von den Dyskinesien betroffenen Muskeln willkürlich innerviert nimmt die Frequenz und die Ausprägung ab. Bei Willkürinervation nicht betroffener Muskeln kommt es meist zu einer Zunahme von Dyskinesiefrequenz und Ausprägung (60,78). Emotion und affektive Spannung können zu einer teilweise erheblichen Verstärkung der Dyskinesien führen. Durch leichte Rechenaufgaben oder Ablenkung werden sie vermindert (141).

Bei der Mehrzahl der Patienten besteht nur ein leichter oder mäßig ausgeprägter Befund (170), wobei die Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten meist schwächer ausgeprägt sind als solche im Kopfbereich (141). Schwere Befunde kommen in weniger als 10% der Fälle vor (77,141). In Einzelfällen können die Dyskinesien jedoch so schwer und heftig sein, daß Gehen nicht mehr möglich ist (272). Durch stark ausgeprägtes Zungenwälzen kann es zu Ulcerationen der Zunge kommen (194).

Erstaunlich wenig Patienten sind sich ihrer Dyskinesien bewußt oder fühlen sich gar durch sie belästigt. Meist werden nur schwere Dyskinesien bemerkt und dann häufig auf ein fehlendes oder nicht saniertes Gebiß zurückgeführt (93,141). Eine willkürliche Unterdrückung der Dyskinesien ist kaum möglich (141). Während des Schlafes kommt es wie auch bei anderen hyperkinetischen extrapyramidalmotorischen Syndromen (243) zu einem vollständigen Verschwinden aller Dyskinesien (60,73,75,90,167,192). EMG und EEG zeigen bei normalen physiologischen Schlafbewegungen ein völliges Verschwinden der

elektromyographischen Aktionspotentiale der Dyskinesien während aller REM und Non-REM Schlafphasen (168,278). Auch bei Müdigkeit und Dösigkeitsphasen kommt es zu einer Abnahme der Dyskinesien. Das EMG zeigt bereits beim Augenschließen eine Abnahme der Dyskinesie-Muskelpotentiale (168).

1.13 Häufigkeit

Die Häufigkeitsangaben in der Literatur schwanken erheblich. Tab.1 zeigt die Dyskinesiehäufigkeit bei stationären psychiatrischen Patienten. Dabei ist jedoch nicht berücksichtigt wie viele der untersuchten Patienten überhaupt Neuroleptika bekamen. Tab.2 zeigt die Dyskinesiehäufigkeit bei neuroleptisch therapierten psychiatrischen Patienten. Die Schwankungen ergeben sich aus Unterschieden der Zusammensetzung des Patientengutes, der neuroleptischen Behandlung und der Untersuchungsmethodik (77). Manche Autoren haben Bewegungsstörungen mit erfaßt, die keine Spätdyskinesien sind, wie Tremor, Akathisie und Tasikinese (45,186,274). Einwandfrei durchgeführte Untersuchungen zeigen, daß bei ca. 5-25% der längerfristig neuroleptisch behandelten Patienten eindeutige Spätdyskinesien vorliegen (28,93,141,174).

1. 14 Dispositionsfaktoren

1.141 Geschlecht: Die meisten Autoren stellten eine Häufung bei Frauen fest (Tab.1 und 2). Bei ihnen soll es auch mehr schwere Fälle geben (77). Heinrich et al. fanden bei 3,6% der Frauen und 3,3% der Männer mit Spätdyskinesien einen Schwere Befund (141). Andere Autoren konnten keinen Geschlechtsunterschied feststellen (54,58,86,99,144,146,170) oder fanden, daß eine Häufung bei Frauen nur durch ein höheres Durchschnittsalter (siehe 1. 142) vorgetäuscht wurde (77).

1. 142 Alter: Während anfangs geglaubt wurde, daß Spätdyskinesien fast nur in höherem Alter vorkommen (90,152,189), zeigen neuere Untersuchungen, daß diese auch bei längerfristig neuroleptisch behandelten Kindern in erheblicher Häufigkeit auftreten können (223 in Tab.2,224). Einige Autoren finden keinerlei Altersabhängigkeit (28,58,65,141,181). Die meisten

Tab. 1 Spätdyskinesiehäufigkeit bei Patienten psychiatrischer
Krankenhäuser

Anzahl der untersuchten Patienten	Patienten mit Spätdyskinesie	Spätdyskinesie bei		Untersuchungs- jahr	Literatur ver- zeichnis
		Frauen	Männer		
10019	0,5 %			1967	150
1700	1,4 %			1971	255
120	2,5 %			1970	233
450	2,9 %			1964	152
1400	3,0 %			1966	137
1700	3,4 %	5,1 %	1,6 %	1966	87
1441	3,4 %			1968	94
480	6,0 %	7,3 %	3,4 %	1967	271
488	7,0 %	9,4 %	3,8 %	1966	86
661	7,1 %	9,9 %	3,5 %	1967	77
1291	10,6 %	14,9 %	5,5 %	1967	77
502	12,7 %			1970	93
755	13,2 %	17,5 %	8,5 %	1968	141
830	14,6 %	17,1 %	11,5 %	1967	77
98	16,3 %	-	16,3 %	1968	57
910	21,3 %	28,5 %	13,1 %	1971	28
121	23,1 %	23,1 %	-	1966	228
417	26,1 %			1964	102
184	26,6 %	26,6 %	-	1970	95
668	30,1 %	31,8 %	28,4 %	1970	146
204	36,0 %	44,0 %	33,0 %	1972	99

Tab. 2 Spätdyskinesiehäufigkeit bei neuroleptisch behandelten
Patienten

Anzahl der untersuchten Patienten	Patienten mit Spätdyskinesie	Spätdyskinesie bei		Untersuchungs- jahr	Literatur ver- zeichnis
		Frauen	Männer		
3280	2,1 %			1969	276
804	3,0 %			1968	94
400	6,0 %			1972	174
350	6,6 %			1970	197
371	7,0 %	8,7 %	4,8 %	1966	86
1200	8,6 %			1970	93
500	10,0 %			1968	221
81	11,1 %			1966	17
404	11,4 %			1967	248
312	13,8 %	16,6 %	8,3 %	1967	77
182	14,8 %			1967	54
852	16,1 %	20,8 %	9,9 %	1966	74
554	16,9 %	20,2 %	12,3 %	1968	141
766	17,0 %	20,9 %	10,9 %	1967	77
53	18,9 %	28,1 %	4,8 %	1967	76
103	20,4 %			1975	223
443	22,1 %	27,2 %	18,7 %	1966	74
305	24,0 %			1968	56
625	24,0 %	31,0 %	17,0 %	1971	28
48	25,0 %	-	25,0 %	1968	57
443	25,7 %	29,3 %	20,9 %	1967	77
127	26,8 %	26,0 %	27,0 %	1970	58
127	27,0 %			1968	56
379	28,0 %			1968	56
531	34,3 %			1970	146
52	39,0 %			1968	123
63	41,0 %	58,0 %	25,0 %	1971	181
332	56,0 %	57,8 %	53,5 %	1976	170
63	62,0 %	71,0 %	53,0 %	1972	144

Untersuchungen zeigen jedoch eine Zunahme der Dyskinesiehäufigkeit bei Patienten über 60 Jahren (146,271). Manche Autoren führen dies auf die längere Krankheits- und Therapiedauer bei älteren Patienten zurück (186). Bemerkenswert ist, daß auch spontan auftretende Hyperkinesen mit dem Alter zunehmen (siehe 1.17).

1.143 Therapiedauer: Eine gewisse Mindestdauer der neuroleptischen Vorbehandlung ist Voraussetzung für das Entstehen der Spätdyskinesie. Als frühester Manifestationszeitpunkt wurde in einigen Fällen das Auftreten eindeutiger Spätdyskinesien bereits nach ca.3 Monaten Behandlungsdauer berichtet (47,54,81,102,210,249,271). Von der Mehrzahl der Autoren wird eine Häufung mit zunehmender Behandlungsdauer angegeben (28,54,99,141,223,271). Prospektive Studien zeigen, daß die Zahl der Patienten mit Spätdyskinesien zumindest in den ersten beiden Jahren beständig zunimmt (47,58,77). Nach 3-4 Jahren kommt es nur noch zu einer geringen Zunahme (47,65,181). Das heißt, daß bei den Patienten, die in den ersten 4 Jahren einer neuroleptischen Therapie noch keine Spätdyskinesie entwickelt haben, diese bei weiterer Behandlung nur noch in einem kleinen Prozentsatz auftritt. Andere Autoren fanden in kontrollierten Studien, daß die Therapiedauer abgesehen von der bereits erwähnten Mindestdauer von ca.3 Monaten keinen eindeutigen Einfluß hat (57,86), sondern, daß zwischen zunehmendem Alter bei Therapiebeginn und der Häufigkeit der Spätdyskinesie eine deutliche positive Korrelation besteht (171).

1.144 Neuroleptikaart: Da bei den meisten längerfristig neuroleptisch behandelten Patienten mehrere Neuroleptika angewandt wurden, ist es schwierig die dyskinetogene Potenz der einzelnen Neuroleptika anzugeben (141). Prinzipiell scheinen alle Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin Spätdyskinesien auslösen zu können (77,141,162,171,271). Untersuchungen, die bei jedem Patienten nur das hauptsächlich verabreichte Neuroleptikum berücksichtigten und Phenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone sowie Reserpin verglichen, zeigten keine signifikanten Unterschiede der Dyskinesiehäufigkeit bei diesen

Neuroleptikagruppen (77,141). Einige Autoren beobachteten die Spätdyskinesie häufiger nach stark kataleptogenen Neuroleptika (2,102,138). Aber auch nach sehr schwach kataleptogenen Neuroleptika wie z.B. Thioridazin kann sie auftreten (90,124,141,223,271), wird hier jedoch seltener gefunden (224). Die Auslösung der Spätdyskinesie durch Reserpin wird von verschiedenen Autoren verneint oder in Frage gestellt, da die meisten reserpinbehandelten Spätdyskinesiepatienten auch noch andere Neuroleptika erhielten und das Reserpin bald nach dem Bekanntwerden der Spätdyskinesie aus anderen Gründen weitgehend aus der Pharmakopsychiatrie verschwand, so daß hier keine neuen Ergebnisse vorliegen (18, 92,271). In einigen Fällen sind jedoch eindeutige Spätdyskinesien nach alleiniger Behandlung mit Reserpin gesichert (47,272). Aus der Hochdrucktherapie wurden trotz ausgedehnter Verwendung keine entsprechenden Befunde mitgeteilt. Allerdings werden hier wesentlich geringere Dosen angewandt.

1.145 Neuroleptikamenge und Dosierung: Die meisten Untersuchungen finden eine Häufung der Spätdyskinesie mit zunehmender Gesamtmenge der verabreichten Neuroleptika (57, 58,77,99,228). Dabei ist es nicht entscheidend, ob während der neuroleptischen Behandlung ein häufiger Dosis- oder Medikamentenwechsel stattfand (141). Faßt man die Menge der verabreichten Neuroleptika als Gesamtwirkungsquantum (Chlorpromazinäquivalente nach Haase, siehe Tab.11 Seite 54) zusammen, zeigt sich, daß über 90% der Dyskinesiepatienten mehr als 100 gr. bekommen hat (141,271). Es gibt allerdings auch Spätdyskinesien nach wesentlich geringeren Gesamtmengen verabreichter Neuroleptika (46,57). Bei höheren Gesamtmengen als 200-300 gr. nimmt die Dyskinesiehäufigkeit jedoch nicht mehr wesentlich zu (146,171). Es scheint, daß eine gewisse Mindestmenge für die Manifestation der Spätdyskinesie bei dafür disponierten Patienten Voraussetzung ist, während bei nicht Disponierten auch hohe Gesamtmengen keine Dyskinesien auslösen.

Alle Autoren berichten übereinstimmend, daß die Spätdyskinesie besonders nach Absetzen oder Reduktion der Neuroleptika auftritt (2,58,66,77,88,93,95,180,223,224,272). Tab.3 zeigt

Tab. 3 Spätdyskinesiehäufigkeit nach Absetzen einer längerfristigen neuroleptischen Behandlung

Zahl der untersuchten Patienten	Spätdyskinesie nach Absetzen in %	Beobachtungs zeitraum in Tagen	Literatur hinweis
190	10 %	14	150
81	11 %	21	17
88	18 %	96	80
53	28 %	28	76
172	30 %	252	81
35	34 %	14	74
119	39 %	21	77
83	50 %	252	81

die Ergebnisse kontrollierter Absetzversuche. Nach Wiederaufnahme der neuroleptischen Therapie oder nach Dosissteigerung kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Besserung oder zu einem Verschwinden der Dyskinesien (60,65, 150,270). Die Hyperkinesen werden durch das Absetzen der neuroleptischen Medikation also nicht hervorgerufen, sondern lediglich aufgedeckt (88). Das erklärt auch, warum manche Untersucher bei hochdosiert neuroleptisch behandelten Patienten verhältnismäßig wenig Spätdyskinesien gefunden haben (54,57). Das wahre Ausmaß der Dyskinesiehäufigkeit läßt sich erst nach dem Absetzen beurteilen (77,78). Dabei manifestieren sich die Dyskinesien vor allem in den ersten beiden Wochen (80,141).

1.146 Art und Dauer der psychiatrischen Grundkrankheit: Während die ersten Berichte über Spätdyskinesien das bevorzugte Auftreten bei Patienten mit hirnnorganischen Schädigungen und Krampfleiden betonten (54,136,152), konnten die späteren Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen Dyskinesiehäufigkeit und psychiatrischer Diagnose finden (28,57,77, 99,141,171,271). Die Krankheitsdauer hat ebenfalls keinen Einfluß auf das Auftreten der Spätdyskinesie (57,141,171). Bei Dyskinesiepatienten findet man zwar meist eine längere Krankheitsdauer (99), diese resultiert jedoch ausschließlich aus der Koppelung von Therapiedauer und Dyskinesiehäufigkeit (siehe 1.143).

Bei Patienten, die Neuroleptika bzw. neuroleptikahaltige Kombinationspräparate längere Zeit als Analgetika, Spasmolytika, Antiemetika oder Antihistaminika eingenommen haben, tritt die Spätdyskinesie in ähnlicher Häufigkeit auf wie bei psychiatrischen Patienten (97,117,247,249,286).

1.147 Cerebrale Vorschädigung und Krampftherapie: Einige Untersuchungen fanden eine Häufung der Spätdyskinesie bei Patienten mit cerebraler Vorschädigung verschiedener Ätiologie (28,57,95,271), insbesondere nach Leukotomien (86,152). Die meisten Autoren konnten hier jedoch keinen Zusammenhang finden (74,77,99,141,228,243). Bei einem Teil der Spätdyskinesiepatienten bestehen pneumencephalographisch mäßige Ventrikel-

erweiterungen, die in Ausmaß und Häufigkeit ähnlich auch bei chronisch psychiatrischen Patienten ohne Dyskinesien vorkommen (102,136,137).

Die EEG-Befunde von Spätdyskinesiepatienten zeigen keine spezifischen Besonderheiten (168,278).

Einige Autoren fanden eine deutliche Spätdyskinesiehäufung bei Patienten mit mehrfachen Elektro-,Cardiazol- und Insulinschockbehandlungen (102,141,271). Es sind 6 Fälle beschrieben, bei denen nach alleiniger Elektrokrampftherapie längerfristig persistierende Hyperkinesen auftraten, die von der Spätdyskinesie nach Neuroleptika nicht zu unterscheiden waren (102,272). Andere Untersuchungen konnten keine Häufung nach Krampftherapie feststellen (86,171).

1.148 Andere Dispositionsfaktoren: Die oben genannten Dispositionsfaktoren genügen nicht, um zu erklären, warum es nach langfristiger neuroleptischer Behandlung nur bei einem Teil der Patienten zu Spätdyskinesien kommt, während andere Patienten trotz gleicher Bedingungen verschont bleiben. Es besteht eine zusätzliche "Individualdisposition" (146), die möglicherweise Ausdruck einer besonderen Reagibilität der extrapyramidalen Strukturen ist (78). Pharmakogenetische Untersuchungen, wie für das neuroleptische Parkinsonsyndrom (4) liegen nicht vor. Zwischen Negern und Weißen bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Spätdyskinesiehäufigkeit (87). Blauäugige und melaninarme Personen sind im selben Ausmaß prädisponiert wie andere (108). Weiterhin werden Beziehungen zwischen Dyskinesiedisposition und dem Auftreten eines neuroleptischen Parkinsonsyndroms (siehe 1.15) sowie der Anwendung von Antiparkinsonmitteln (siehe 1.16) diskutiert.

1.15 Verlauf und begleitende extrapyramidalmotorische Störungen: Nach Auftreten der Spätdyskinesie kommt es typischerweise zu einer Verstärkung beim Absetzen bzw. Reduzieren der Neuroleptika und zur Abschwächung bzw. zum völligen Verschwinden bei Erhöhung oder Wiederaufnahme der neuroleptischen Therapie (siehe 1.145). Im Einzelfall können sich jedoch alle

denkbaren Abweichungen von diesem Verlauf ergeben. Sowohl mit als auch ohne weitere neuroleptische Therapie kann es zu Rückbildung der Dyskinesien kommen (17,225). Diese kann sich nach wenigen Wochen oder erst nach Jahren vollziehen (144). Dabei ist zu bedenken, daß bei einer weiteren neuroleptischen Behandlung die eigentliche Noxe anhält und eine Rückbildung nur eine Maskierung der Spätdyskinesie darstellt (77,88). Tab.4 zeigt die Persistenz der Spätdyskinesien mit und ohne weitere neuroleptische Therapie. Unter weiterer Therapie kommt es zu keiner wesentlichen Änderung der Persistenz- bzw. Rückbildungsquote. Nur die Rückbildung nach Absetzen ist mit einer Aufhebung oder Abschwächung der der Spätdyskinesie zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen verbunden (88). Eine irreversible Persistenz wird von einigen Autoren bestritten oder nur bei zusätzlich cerebral vorgeschädigten Patienten für möglich gehalten (186). Langfristige Untersuchungen liegen nur bis zu einer Beobachtungsdauer von 3 Jahren vor. Es scheint jedoch wahrscheinlich, daß Spätdyskinesien, die trotz Absetzen jeglicher Medikation nach 3 Jahren noch unverändert bestehen als irreversibel persistierend angesehen werden müssen (90,243).

Bei Spätdyskinesiepatienten besteht häufig gleichzeitig ein Parkinsonsyndrom mit Rigor, Akinese und zum Teil auch mit Tremor (60,75,243,272). Heinrich et al. fanden dies bei ca. der Hälfte ihrer Dyskinesiepatienten (141). Kontrollierte Studien zeigen beim Absetzen der Neuroleptika eine Zunahme der Spätdyskinesie und eine Abnahme des neuroleptischen Parkinsonsyndroms (60,61,66,210). Umgekehrt kommt es bei Dosiserhöhung zu einer Besserung der Dyskinesien und zum Auftreten bzw. zur Verstärkung des Parkinsonsyndroms (60,65). Zwischen Spätdyskinesie und Parkinsonsyndrom besteht jedoch keine zeitliche Beziehung. So tritt die Spätdyskinesie beim Absetzen auf, bevor es zur Rückbildung eines bestehenden Parkinsonsyndroms kommt (76,80). Crane et al. (65) fanden, daß Patienten, die während der neuroleptischen Therapie besonders zur

Tab.4 Persistenz der Spätdyskinesie mit und ohne weitere neuroleptische Therapie (Über die Art der angewandten Neuroleptika bestehen keine Angaben)

	Beobachtungs- zeitraum in Monaten	Persistenz der Spätdyskinesie in %	Literatur verzeichnis
<u>mit</u>	5	50 %	228
<u>Therapie</u>	9	50 %	81
	15	45 %	141
	36	50 %	247
	48	50 %	223
<u>ohne</u>	4	62 %	271
<u>Therapie</u>	5	100 %	243
	10	81 %	77
	12	100 %	93
	12	100 %	286
	15	60 %	29
	36	20 %	243

Entwicklung eines Parkinsonsyndroms neigen, später eher Spätdyskinesien entwickeln. Bei Spätdyskinesiepatienten sollen auch geringere Neuroleptikamengen ein Parkinsonsyndrom auslösen als bei Patienten ohne Dyskinesien (68). Andere Untersuchungen konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht bestätigen (170,171,220).

Zwischen Frühdyskinesie und Spätdyskinesie besteht kein solcher Zusammenhang.

Einige Autoren grenzen das sogenannte "rabbit-syndrom", ein dem "Mümmeln" der Kaninchen ähnliches schnelles Öffnen und Schließen des Mundes von der Spätdyskinesie ab (167, 169). Elektromyographische Untersuchungen und die Beeinflussbarkeit durch Antiparkinsonmittel zeigen, daß es sich hier um einen oral- perioralen Tremor handelt, der Teil des neuroleptischen Parkinsonsyndroms ist und nicht mit der Spätdyskinesie verwechselt werden sollte, obwohl er gleichzeitig mit ihr auftreten kann.

Akathisie, Tasikinese und vor allem eine akathisieähnliche Unruhe kommen bei Spätdyskinesiepatienten in der selben Häufigkeit wie bei anderen langfristig neuroleptisch therapierten Patienten vor (73,75,78,243).

Bemerkenswert ist das Ergebnis zweier kontrollierter Absetzversuche: Bei Patienten, die nach dem Absetzen der Neuroleptika Spätdyskinesien entwickelten, kam es besonders häufig zu Psychoserezidiven und vegetativen Absetzsymptomen (76,80). Dabei ging das Auftreten der Spätdyskinesie und des Psychoserezidivs der Rückbildung eines feinmotorischen Parkinsonsyndroms zeitlich voraus. Da die Psychoserezidive besonders bei vorher hohen Neuroleptikadosen auftraten (227), ist es denkbar, daß es sich einerseits um schwierig zu therapierende und damit besonders rezidiv gefährdete Fälle handelte, während andererseits das Auftreten einer Spätdyskinesie durch die hohe Dosierung begünstigt wurde, vor dem Absetzen jedoch weitgehend maskiert war. Eine andere Untersuchung konnte beim Absetzen der Neuroleptika unter ähnlichen Bedingungen keine Beziehung zwischen dem Auftreten von Spätdyskinesie und Psychoserezidiven finden (212).

1. 16 Prophylaxe und Therapie

Zur Prophylaxe wird empfohlen, möglichst niedrige Neuroleptikadosen anzuwenden und die routinemäßige Gabe von Antiparkinsonmitteln zu vermeiden (5,243). Regelmäßiges Absetzen oder zumindest Reduktion der neuroleptischen Therapie für mindestens 2 Wochen führt zur frühzeitigen Erkennung von latenten Dyskinesien (5,64,65,216,243). Manifestieren sich diese beim Absetzen, sollte, wenn eine weitere neuroleptische Therapie unumgänglich ist, ein Medikamentenwechsel und/oder eine Therapie mit möglichst geringen Dosen vorgenommen werden (243). Bei längerfristig neuroleptisch therapierten Patienten lassen sich erste flüchtige Dyskinesien nur durch periodische Untersuchungen erkennen (64). Crane kritisiert in diesem Zusammenhang auch die pharmazeutische Industrie, die in ihren Präparatinformationen zum Teil zu wenig oder überhaupt nicht auf die Gefahr der Spätdyskinesie und ihre möglicherweise irreversible Persistenz hinweist (63).

Die Notwendigkeit einer Therapie ergibt sich besonders bei stark ausgeprägten Dyskinesien, die das Befinden des Patienten beeinträchtigen und bei langdauernden oder irreversibel persistierenden Dyskinesien, die eine Resozialisierung erschweren können und Patient wie Umwelt ständig an seine Krankheit erinnern (192).

Zur quantitativen Erfassung der Dyskinesien und zur Beurteilung eines Therapieerfolges eignen sich rating-scales (114, 116,141), Tremorgraphie (10), Video-Verfahren (161), Cine-seismographische Auswertung (283) und EMG (167,168,169,278).

Tab. 5 zeigt die bei Spätdyskinesien angewandten Medikamente.

Die Neuroleptika selbst haben alle eine gewisse bessernde Wirkung (65,121,180,189,224,270,272). Es kommt jedoch nur bei einem Teil der Patienten zum völligen Verschwinden der Dyskinesien. Bei einigen Patienten kann nur eine mäßige Besserung erreicht werden, die trotz Dosissteigerung nicht mehr zunimmt (270). Am wirksamsten sind stark kataleptogene

Tab. 5 Wirkung verschiedener Medikamente auf die Spätdyskinesie

+ = Besserung

Ø = keine Wirkung

- = Verschlechterung

Medikament	Wirkung	Literaturverzeichnis
Neuroleptika		
Haloperidol	+	10,46,117,175,177
Benperidol	+	106
Chlorpromazin	+	32,180
Perphenazin	+	232
Thiopropazin	+	27
Thiopropazat	+	43,46,175,233,255
Reserpin	+	92,240,243,277
Tetrabenazin	+	39,46,106,120,174,177
Oxpertin	+	94
Antiparkinsonmittel		
Biperiden	-	93,114,116,149
Benztropin	-	90,93,138,285
Trihexyphenidyl	-	90,93,270,285
Orphenadrin	-	240
Diphenylhydramin	-	90,285
L-Dopa	-	10,93,114,145,178,182
Amantadin	-	62,72,93,159,164,172,207,231,274,277
Pyridoxin	Ø	59,93
Methylphenidat	Ø und -	101
Methyldopa	Ø und +	46,176,277
Paramethyltyrosin	+	114,116,149
Physostigmin	+	10,100,101,114,269
Deanol	+	25,44,101,285
Baclofen	+	188
Natriumvalproat	+	199
L-Tryptophan	Ø	225
5-Hydroxytryptophan	Ø	133
Cyproheptadin	+	122
Isocarboxazid	Ø	32
Procyclidin	Ø	32
Lithium	Ø und +	70,225,230,254
Mangan	+	192
Diazepam	+	93,120
Chlordiazepoxid	+	189
Dikaliumchlorazepat	+	160
Phenobarbital	+	93,189

Neuroleptika wie das Haloperidol (46,117,175,177). Diese führen jedoch auch besonders schnell zum Auftreten eines therapeutisch unerwünschten Parkinsonsyndroms (175,177). Die Wirkung der Neuroleptika läßt mit der Zeit nach (69, 106), so daß es zu ausgeprägten Dyskinesien trotz gleichzeitiger hochdosierter neuroleptischer Behandlung kommen kann. Wie bereits erwähnt, werden die Spätdyskinesien durch Neuroleptika nur maskiert und treten nach dem Wiederabsetzen umso deutlicher hervor, da die eigentliche Noxe weiterbestand und die durch sie hervorgerufene organisch-funktionelle Störung noch verstärkte (siehe 1.15). Reserpin und die reserpinartig wirkenden Substanzen Tetrabenazin und Oxybertin scheinen in diesem Zusammenhang besonders interessant, da sie anscheinend in geringerem Maße - nach Meinung einiger Autoren überhaupt nicht - zur Auslösung von Spätdyskinesien führen (siehe 1. 144). Für eine nachhaltige Besserung der Dyskinesien sind jedoch relativ hohe Dosen notwendig, die zum Teil mit erheblichen vegetativen und parkinsonoiden Nebenwirkungen belastet sind (39,46,92,106,120,174,177,240, 243,277).

Die anticholinergen Antiparkinsonmittel haben keinen günstigen Einfluß auf die Spätdyskinesie (32,39,174,243,271,272). Kontrollierte Studien zeigen bei einem Teil der Patienten sogar eine deutliche Verschlechterung (114,116,240,285). Dasselbe gilt für die dopaminergen Antiparkinsonmittel L-Dopa und Amantadin (62,101,114,149,178,182). Gibt man Patienten, deren Spätdyskinesien durch höhere Neuroleptikadosen maskiert sind zusätzlich Antiparkinsonmittel, so kommt es bei einem Teil der Fälle zum Wiederauftreten der Dyskinesien (234). Antiparkinsonmittel fördern also die Manifestation der Spätdyskinesie. Daher wird auch empfohlen, bei einer Neuroleptikatherapie eine zusätzliche Gabe von Antiparkinsonmitteln möglichst zu vermeiden. Nach L-Dopa kommt es nur bei Patienten mit gleichzeitigem Parkinsonsyndrom zu einer Verstärkung ihrer Dyskinesien (145) .

Pyridoxin, das die bei der L-Dopa-Therapie von Parkinson-patienten auftretenden Hyperkinesen beseitigt, ist bei der Spätdyskinesie wirkungslos (59,93).

Das adrenerg-dopaminerg wirkende Methylphenidat, das bei der Therapie "hyperkinetischer Kinder" angewandt wird, hat auf die Spätdyskinesie keinen bessernden Einfluß. Bei einem Teil der Patienten kommt es sogar zu einer Verschlechterung (101).

Methyldopa und Paramethyltyrosin, die die Konzentration von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn senken und zur Synthese "falscher Transmitter" führen, zeigten in offenen Studien eine Besserung der Spätdyskinesie (277). Dies ließ sich in kontrollierten cross-over Studien für Paramethyltyrosin (114,116,149) aber nicht für Methyldopa (46,176) bestätigen. Dazu ist zu bemerken, daß der "falsche Transmitter" Methyl-dopamin noch 60-80% der dopaminergen Aktivität des endogenen Dopamins besitzt und wie dieses in den Synaptosomen gespeichert bzw. aus ihnen freigesetzt wird.

Die Cholinergika Physostigmin und Deanol bewirken bei den meisten Spätdyskinesiepatienten deutliche Besserungen (10,25 44,100,101,285). Die fehlende Wirkung von Physostigmin, die von zwei Autoren berichtet wird (114,269), ist wohl auf die Verwendung zu geringer Dosen zurückzuführen (42). Bei Deanol bleibt die günstige Wirkung in einigen Fällen trotz hoher Dosen aus (25,182).

β -(p-Chlorphenyl)-Gammaaminobuttersäure (Baclofen) und Natriumvalproat bessern die Spätdyskinesie (188,199). Sie haben gabaerge Wirkung bzw. erhöhen die Aktivität der Gammaaminobuttersäure.

Die Serotoninvorläufer L-Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan zeigen in offenen Studien keinen Einfluß auf die Spätdyskinesie (133,225), während der Serotoninantagonist Cyprohe-

tadin eine Besserung bewirkt (122).

Die beiden MAO-Hemmer Isocarboxazid und Procyclidin scheinen keine Wirkung auf Spätdyskinesien zu haben. Es handelt sich hier jedoch nur um eine offene Studie, bei der gleichzeitig kleine Mengen Chlorpromazin gegeben wurden (32).

Lithium, das eine günstige Wirkung auf L-Dopa-Dyskinesien zeigt (71), wurde bei der Spätdyskinesie in einigen Fällen mit Erfolg angewandt (70,225,280). Eine Doppelblindstudie bei älteren Dyskinesiepatienten ließ jedoch keinen Unterschied zur Placebo-Kontrolle erkennen (254).

Unter einer Behandlung mit Manganchelat kam es bei 15 Patienten in sieben Fällen zu einem Verschwinden und in weiteren sieben Fällen zu einer weitgehenden Besserung der Spätdyskinesien (192).

Durch Benzodiazepine und Phenobarbital wird die Spätdyskinesie mit zunehmender sedativ-hypnotischer Wirkung mäßig gebessert (93,95,120,160,189).

Bei einem Patienten wurde eine beidseitige Thalamotomie durchgeführt, die sich bei Hyperkinesen anderer Genese bewährt hat (40). Dies führte jedoch nur zu einer vorübergehenden Abnahme der Dyskinesien (90).

Als ultima ratio bei schwersten, therapierefraktären Dyskinesien schlagen Kazamatsuri et al. eine 6-Hydroxy-dopamin-Behandlung vor (173).

1.17 Differentialdiagnose

Hyperkinesen, wie sie bei der Spätdyskinesie vorkommen, können bei einer großen Zahl von Krankheiten auftreten (Tab.6). Von den meisten ist die Spätdyskinesie an Hand von Anamnese, Erscheinungsbild und Verlauf jedoch leicht abzutrennen. Differentialdiagnostische Bedeutung haben nur bestimmte Bewegungs-

Tab. 6 Ursachen hyperkinetischer Bewegungsstörungen

Infektionen

Encephalitiden (Encephalitis lethargica, Pertussis, Diphtherie, Typhus), Leukencephalitiden, SSPE, progressive Paralyse, Lues meningovascularis

Intoxikationen

Mangan, Kohlenmonoxid, Schwefelkohlenstoff

Medikamente

Neuroleptika (Frühdyskinesie, Akathisie, Spätdyskinesie), Antidepressiva, MAO-Hemmer, L-Dopa, Amphetamine, Anticholinergika, Lithium, Diphenylhydantoin, Isoniazid, Succinimide, Kontrazeptiva

Cerebrale Hypoxie

Cerebralsklerose, cerebrale Ischämie (apoplektischer Insult), intrauteriner-para-postnataler Hirnschaden, Höhenkrankheit

Operationen

Leukotomie, Stereotaxie (Thalamotomie, Pallidotomie)

Elektrokrampftherapie

Tumoren

primäre Hirntumoren, Metastasen, Granulome (Tbc, Lues)

Erbkrankheiten

Chorea Huntington, Morbus Wilson, Morbus Parkinson, Hallervorden-Spatz - Syndrom, Jacob-Creutzfeldt-Krankheit, Familiäre extrapyramidale Syndrome, hereditäre Stoffwechselkrankheiten (Morbus Fahr, Morbus Fölling, Friedreich-Ataxie, Goldstein-Syndrom, Tay-Sachs, Morbus Krabbe etc.)

Symptomatische Hyperkinesen

Chorea Sydenham, Chorea gravidarum, Kollagenosen (Lupus erythematosus, pcP), Stoffwechselstörungen (hepatische Encephalopathie, Porphyrie, Hypoparathyreoidismus, Thyreotoxikose), Purpura Schönlein-Henoch, Polycytämie

Psychogene Hyperkinesen

psychogenes Grimassieren, Faxensyndrom, katatonie Hyperkinesen, Automatismen, Bewegungsstereotypien, Tics, Gilles de la Tourette-Syndrom

Zahnlosigkeit, mangelhafte Zahnprothese, Mundtrockenheit, Speichelfluß

störungen, die sich meist ebenfalls gehäuft beim psychiatrischen Patientengut finden (Tab.7).

Die Hyperkinesen bei Chorea-Huntington und Morbus Wilson können besonders im Anfangsstadium für Spätdyskinesien gehalten werden (92). Die Vorgeschichte, weitere klinische und laborchemische Befunde (Tab.7) und vor allem der Verlauf machen eine Unterscheidung meist einfach (68). In Fällen mit fehlender Familienanamnese, bei denen die psychischen Veränderungen der extrapyramidal-motorischen Symptomatik vorausgehen und die deswegen bereits Neuroleptika erhielten, kann dies ohne Verlaufsbeobachtung jedoch schwierig sein (38,152).

Bei Patienten mit progressiver Paralyse kommt es häufig zu meist oral lokalisierten Hyperkinesen, die zum Teil dasselbe Erscheinungsbild wie die Spätdyskinesie zeigen (92). In Fällen, die wegen psychotischer Symptome längerfristig Neuroleptika erhielten ist eine Zuordnung zuweilen nur aufgrund der Lues-Serologie möglich.

Nach alleiniger Leukotomie (86,152) oder Elektrokrampfbehandlung (86,102,272) kann es in Einzelfällen zu Hyperkinesen kommen, die im Erscheinungsbild von der Spätdyskinesie nicht zu unterscheiden sind. Auf die Bedeutung dieser Eingriffe als mögliche Dispositionsfaktoren für die Spätdyskinesie wurde bereits hingewiesen (siehe 1.147).

Die bisher genannten Hyperkineseursachen sind selten verglichen mit der Häufigkeit der Spätdyskinesie, so daß der Einfluß von Verwechslungen auf Untersuchungen an einem größeren Patientengut nicht bestimmbar ist.

Bei Cerebralsklerose und nach cerebralen Ischämien kann es zur Entwicklung verschiedenartigster Hyperkinesen kommen; unter anderem auch zu solchen, die einer Spätdyskinesie ähnlich sehen (40,92). Häufigkeitsangaben liegen hierzu jedoch nicht vor.

Tab. 7 Differentialdiagnose der Spätdyskinesie

ERKRANKUNG	UNTERSCHIEDUNG	SPEZIFIKUM
Chorea Huntington	anamnestisch klinisch	Familienanamnese Krankheitsverlauf
Morbus Wilson	laborchemisch klinisch	Coeruloplasmin/Kupfer Kayser-Fleischer-Corneal- ring
Dyskinesien bei Progressiver Paralyse	laborchemisch	Lues-Serologie
Dyskinesien nach Leukotomie und Elektrokrampftherapie	anamnestisch	zeitlicher Zusammenhang mit dem Eingriff
Dyskinesien bei Cerebralsklerose und nach cerebralen Ischämien	anamnestisch klinisch radiologisch	apoplektischer Insult allgem. Arteriosklerose- zeichen cerebrale Angiographien
Salivationsstörungen	anamnestisch klinisch therapeutisch	Medikamenteneinnahme Besserung bei Therapie
dentogene Dyskinesien	klinisch therapeutisch	Inspektion Besserung nach Sanierung
psychogene Dyskinesien	Grundkrankheit klinisch therapeutisch	Neurose, Psychose sehr wechselnd, stark ab- hängig von psychischer Verfassung
spontane Dyskinesien	anamnestisch diagnostisch	keine erkennbare Ursache keine Neuroleptikaeinnahme Ausschlussdiagnose
Akathisie und Tasikinese	anamnestisch klinisch	Neuroleptikaeinnahme typisches Erscheinungsbild gleichzeitiges Parkinson- syndrom

Mundtrockenheit, die meist durch Neuroleptika bedingt ist und lückenhaftes Gebiß bzw. mangelhafte Zahnprothesen werden von vielen Patienten mit Spätdyskinesien als Ursache angegeben, wenn man sie auf ihre Hyperkinesen aufmerksam macht (141,166). In einigen Fällen scheint dies tatsächlich die Ursache der Dyskinesien zu sein, da sie nach Beseitigung dieser Störungen verschwinden (49,268).

Bei psychiatrischen Patienten kann eine Vielzahl verschiedenartiger psychogen bedingter motorischer Phänomene auftreten (134,166,200,214,271). Diese haben jedoch meist nicht den stereotyp wiederkehrenden und in Ausprägung und Erscheinungsbild gleichbleibenden Charakter der Spätdyskinesie. Bestimmte katatone Hyperkinesen und Bewegungsstereotypien können allerdings auf den ersten Blick mit dieser verwechselt werden (161,200,287).

Untersuchungen in Altersheimen und bei nicht neuroleptisch therapierten psychiatrischen Patienten zeigen, daß bei diesen Personen Hyperkinesen vorkommen, die teilweise das völlig gleiche Bild wie die Spätdyskinesie bieten (Tab.8). Diese Hyperkinesen werden als spontan bezeichnet, obwohl eine genaue Nachprüfung für einen Teil der Patienten sicherlich einige der oben genannten Dyskinesieursachen aufdecken würde. Einige Autoren finden hier wie bei der Spätdyskinesie eine Häufung bei Frauen (28,86) und eine Zunahme mit dem Alter (102).

Akathisie und Tasikinese wurden von manchen Untersuchern mit Spätdyskinesien verwechselt (45), obwohl sich diese Symptome, die zwar gleichzeitig mit der Spätdyskinesie vorkommen können (siehe 1.15), deutlich von dieser unterscheiden. Die Bewegungen der Spätdyskinesie sind nicht der Ausdruck einer inneren Unruhe mit dranghaftem Bedürfnis zu Willkürbewegungen wie bei der Akathisie (60).

Tab. 8 Spontane Hyperkinesen bei Altersheiminsassen und nicht neuroleptisch therapierten psychiatrischen Patienten

	Zahl der untersuchten Patienten	spontane Dyskinesien in %	Literatur verzeichnis
Altersheim insassen	1500	1,1 %	77
	100	2,0 %	141
psychiatrische Patienten	755	0,8 %	141
	235	1,0 %	248
	500	1,4 %	77
	1258	1,4 %	77
	101	2,0 %	123
	828	2,9 %	94
	613	4,1 %	94
	117	6,8 %	86
	417	9,8 %	102
	137	13,9 %	146
	285	19,0 %	28

1. 18 Pathophysiologie

Phenothiazine und Butyrophenone blockieren die Dopaminrezeptoren des ZNS (103,148,202). Reserpin und seine Wirkungsanaloga blockieren die Aufnahme von Katechol- und Indolaminen in die Speicherorganellen (31). Sowohl das funktionelle wie das absolute Dopamindefizit führen zu einer verminderten Dopaminwirkung auf striäre Neurone. Da Dopamin normalerweise eine vorwiegend hemmende Wirkung auf diese Neurone hat (143,151), kommt es also zu einer Disinhibition des Striatums. Dieses kann nun über Pallidum und thalamische Kerne in verstärktem Maße Hemmungskontrollen auf cerebralkortikale motorische Aktivitäten ausüben (143). Im Tierversuch kommt es dabei zur Katalepsie (259,260), einem Zustand hochgradiger motorischer Antriebslosigkeit mit gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus. Klinisch äußert sich dies bei entsprechend hoher Dosierung als neuroleptisches Parkinsonsyndrom (202). Bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht auf Grund der Degeneration dopaminerger nigrostriärer Neurone ein organisches Dopamindefizit, das ähnliche Folgen hat (151). Da im Striatum ein gewisser cholinerg-dopaminerger Antagonismus besteht, läßt sich durch Anticholinergika eine Verminderung des relativen cholinergen Übergewichts und damit eine Besserung des Parkinsonsyndroms erreichen (11,12,26,154,195,206), während umgekehrt die Verabreichung von Cholinergika zu einer Verschlechterung führt (185).

Amphethamin, das Dopamin aus den Synaptosomen freisetzt und Apomorphin, das die dopaminergeren Rezeptoren direkt erregt, können im Tierversuch und in hohen Dosen auch beim Menschen Stereotypien und zum Teil spätdyskinesieartige Hyperkinesen auslösen (112,234,235). Diese werden bei gleichzeitiger Gabe von Anticholinergika erheblich verstärkt (91,234). Der Dopaminvorläufer L-Dopa verursacht im Tierversuch ähnliche Dyskinesien (211,222). Bei der L-Dopa-Therapie von Parkinsonpatienten kommt es bei Überdosierung zu choreiformen Hyperkinesen, die wie bei der Spätdyskinesie besonders oral-perioral

und an den Händen lokalisiert sind und bei Dosisreduktion wieder verschwinden (79). Ein zuviel an Dopaminwirkung scheint hier zu einer übermäßigen Hemmung des Striatums zu führen und damit zu einem Wegfall seiner selektierenden Hemmungskontrolle auf die Rindenmotorik (143). Dabei kommt es im Tierversuch und beim Menschen zur Auslösung von Hyperkinesen. Durch antidopaminerge Substanzen wie z.B. Neuroleptika werden diese Hyperkinesen aufgehoben. Dies macht man sich beim pharmakologischen screening in der Neuroleptikentwicklung zunutze, indem die antidopaminerge Wirkung einer Substanz als Grad ihrer Wirksamkeit gegenüber Amphetamin- bzw. Apomorphin-Stereotypien gemessen wird (18,19). Zwischen kataleptischer und stereotypieantagonistischer Wirkung besteht bei den Neuroleptika eine hochsignifikante positive Korrelation (264).

Neben Dopamin und Acetylcholin spielen bei der Regulation der "Extrapyramidalmotorik" auch Noradrenalin, Serotonin, Gammaaminobuttersäure und sicherlich noch einige andere bisher nicht bekannte Transmitter eine Rolle. Von der sogenannten "dopaminergen Hypothese" der Neuroleptikawirkung, die hier stark vereinfacht und nur für die extrapyramidalmotorischen Wirkungen dargestellt wurde, gehen auch die Vorstellungen zur Entstehung der Spätdyskinesien aus:

1. Als Folge einer langdauernden chemischen Denervierung durch monate-bis jahrelange Neuroleptikabehandlung sollen die Dopaminrezeptoren bei einem Teil der Patienten für normale Dopaminkonzentrationen überempfindlich werden (38,173, 184,185). Solange die Patienten noch höhere Neuroleptikadosen erhalten, sind die dopaminergen Rezeptoren weitgehend blockiert, so daß das endogene Dopamin sie nicht erreichen kann. Bei Reduktion oder Absetzen der Neuroleptika kann das Dopamin zu den hypersensiblen Rezeptoren gelangen und führt zur Auslösung von Spätdyskinesien. Dies würde auch das gehäufte Auftreten der Spätdyskinesie beim Absetzen und die bessernde Wirkung der Neuroleptika erklären. Die L-Dopa

Dyskinesien bei Parkinsonpatienten werden ebenfalls auf eine Denervierungshypersensibilität zurückgeführt. Auf Grund der Degeneration nigrostriärer Neurone besteht im Striatum der Parkinsonpatienten eine hochgradige Dopaminverarmung (151), die einer weitgehenden Denervierung der striären Dopaminrezeptoren entspricht und ebenfalls zu einer Hypersensibilität gegenüber Dopamin führen soll. Dies würde erklären warum L-Dopa bei diesen Patienten häufig Dyskinesien auslöst, während sie bei gesunden selbst nach hohen Dosen nur sehr selten beobachtet werden (184,185,279).

2. Nach Meinung anderer Autoren soll ein veränderter Dopaminstoffwechsel der Spätdyskinesie zu Grunde liegen (187). Die Blockade dopaminergischer Rezeptoren durch Phenothiazine und Butyrophenone führt über einen Rückkopplungsmechanismus (möglicherweise gabaerg) zu einem gesteigerten Dopaminturnover (187,202). Dieser zeigt sich in einer Zunahme der hauptsächlichsten Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) und 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) im Liquor cerebrospinalis (3,33,34,35,36,258,284). Besonders bei den stark kataléptogenen Neuroleptika ist der Dopaminabbau im Akutversuch stärker als die Synthese gesteigert, wie Untersuchungen mit C¹⁴-markiertem Tyrosin zeigen (155,179). Dies führt zu einer Abnahme des striären Dopamingehalts (34,35). Dabei ist möglicherweise auch eine Verminderung der Wiederaufnahme (reuptake) in die Nervenzelle beteiligt, des hauptsächlichsten Inaktivierungsmechanismus des aus den Synaptosomen freigesetzten Dopamins (202). Bei chronischer Verabreichung der Neuroleptika kommt es jedoch zu einer Toleranzentwicklung; der Dopamingehalt ist wieder normal (34,35), HVA und DOPAC nur noch mäßig erhöht (34,237). Dieser gesteigerte Dopaminturnover soll nun bei Spätdyskinesiepatienten über das Absetzen der Neuroleptika hinaus persistieren. Die vermehrte Verfügbarkeit des Dopamins am Rezeptor soll zu einer excessiven Hemmung des Striatums und damit zu Dyskinesien führen (187). Die L-Dopa-Dyskinesien bei Parkinsonpatienten werden darauf zurückgeführt, daß durch den Untergang der dopaminergen

nigrostriären Neurone bei diesen Patienten die Inaktivierungsmechanismen (reuptake und MAO) für aus L-Dopa synthetisiertes Dopamin fehlen (187). Auch bei Spätdyskinesiepatienten wurden Zelldegenerationen in der Substantia nigra und im Striatum festgestellt (47,93,128,153). Daher nimmt Korczyn (187) an, daß bei der Spätdyskinesie zusätzlich zu der Persistenz eines gesteigerten Dopaminturnovers eine verminderte Dopamininaktivierung vorliegt. Diesen Vorstellungen widerspricht jedoch, daß bei nicht mehr neuroleptisch therapierten Spätdyskinesiepatienten keine HVA-Erhöhung als Zeichen eines gesteigerten Dopaminturnovers gefunden wurde (133, 182). Auch die Zelldegenerationen in Substantia nigra und Striatum stellen keinen spezifischen oder konstanten Befund bei Dyskinesiepatienten dar (93,103,128,153). Zelldegenerationen in diesem Ausmaß kommen auch bei vielen neuroleptisch therapierten Patienten ohne Spätdyskinesie vor (47,153).

Von einigen Autoren wurde versucht im Tierversuch brauchbare Modelle für die Spätdyskinesie zu finden. So führte eine 3-9-monatige hochdosierte Chlorpromazinbehandlung von 10 Affen bei 4 Tieren zu Dyskinesien, die der Spätdyskinesie beim Menschen sehr ähnlich sahen (222). Versuche bei verschiedenen Tierspezies zeigten, daß bei längerfristig mit Chlorpromazin, Haloperidol oder Reserpin vorbehandelten Tieren geringere Mengen von L-Dopa, Amphetamin und Apomorphin zur Auslösung von Stereotypen erforderlich sind als bei nicht vorbehandelten Kontrolltieren (91,183,234,235,273). Die Stereotypen lassen sich bei allen Tieren auch bei denen mit erniedrigter Stereotypieschwelle durch gleichzeitige Gabe antidopaminergere Neuroleptika verhindern (91,234). Da Apomorphin direkt auf die dopaminergen Rezeptoren wirkt, kann man für die Erniedrigung der Stereotypieschwelle nach Neuroleptikavorbehandlung nicht einen veränderten Dopaminstoffwechsel verantwortlich machen, sondern es muß zu einer neuroleptisch bedingten Veränderung der Reaktion des Dopaminrezeptors gekommen sein. Noch deutlicher zeigt dies ein Tierversuch bei dem vor der Apomorphinverabreichung eine weitgehende Katechol- und Indolaminentspeicherung durch Gabe von Reserpin und Alpha-methyltyrosin

herbeigeführt wurde. Auch hier ließen sich bei längerfristig neuroleptisch vorbehandelten Tieren mit geringeren Apomorphindosen Stereotypien auslösen als bei unbehandelten Kontrollen (91). Überträgt man diese tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen, bestätigen sie die Hypothese der Denervierungshypersensibilität dopaminerger Rezeptoren als den der Spätdyskinesie zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus.

Auch die bessernden oder verschlechternden Einflüsse verschiedener Pharmaka mit dopaminerger oder antidopaminerger und cholinerg oder anticholinerg Wirkung (siehe 1.16) zeigen, daß im Striatum physiologischerweise eine dopaminerg-cholinerge Balance vorliegt, die bei der Spätdyskinesie zur dopaminergen, beim neuroleptischen Parkinsonsyndrom zur cholinergen Seite hin verschoben ist (267). Der gesunde Mensch kann eine Verschiebung dieser Balance durch hemmende Rückkopplungsmechanismen und Aktivierung antagonistischer Systeme bis zu einem gewissen Grad kompensieren (100,114). Beim Parkinsonpatienten, der auf L-Dopa in wesentlich niedrigeren Dosen als Gesunde mit Dyskinesien reagiert, scheint diese Pufferkapazität weitgehend verloren gegangen zu sein. Crane fand, daß bei den Patienten, die unter Neuroleptika besonders zur Entwicklung eines Parkinsonsyndroms neigen, häufiger eine Spätdyskinesie entsteht und daß Spätdyskinesiepatienten bei niedrigeren Neuroleptikadosen ein Parkinsonsyndrom entwickeln als andere (68). Der Autor deutet dies dahingehend, daß die Denervierungshypersensibilität dopaminerger Rezeptoren zur Entstehung der Spätdyskinesie noch nicht genügt, sondern das gleichzeitig eine verminderte Pufferkapazität vorliegen muß, die möglicherweise auf einen Untergang dopaminerger nigrostriärer Neurone zurückzuführen ist (173). Dafür sprechen teilweise auch die bereits erwähnten hirnpathologischen Befunde bei Spätdyskinesiepatienten (siehe Seite 32). Bei einer anderen Untersuchung ergab sich, daß L-Dopa nur bei den Patienten die Spätdyskinesien verschlechterte, bei denen gleichzeitig ein Parkinsonsyndrom vorlag (145).

Demzufolge scheint nur bei einem Teil der Spätdyskinesiepatienten eine verminderte Pufferkapazität vorzuliegen.

Die neurochemischen Verhältnisse im Striatum sind jedoch weit komplizierter als bisher skizziert. So ergaben Mikroelektrodenableitungen an Neuronen im Striatum der Katze, daß elektrische Reizung der Substantia nigra oder iontophoretische Dopamingabe auf einige striäre Neurone erregend auf andere hemmend wirkt (288). Es scheint also inhibitorische und exzitatorische Dopaminrezeptoren zu geben (219). Dasselbe gilt für die cholinergen Rezeptoren im Striatum (151). Klawans nimmt an, daß das neuroleptische Parkinsonsyndrom durch eine Blockade dopamininhibierter Rezeptoren und die Spätdyskinesie durch eine Denervierungshypersensibilität dopaminerregter Rezeptoren zustande kommt (185). Durch eine unterschiedliche Affinität der Neuroleptika zu den beiden verschiedenen Rezeptoren versucht er zu erklären, warum das Verschwinden einer Spätdyskinesie unter neuroleptischer Therapie nicht notwendigerweise zum Erscheinen eines Parkinsonsyndroms führt und warum bei einigen Patienten Spätdyskinesie und neuroleptisches Parkinsonsyndrom gleichzeitig nebeneinander bestehen können (68,267). Es handelt sich hier jedoch nur um Arbeitshypothesen, die weiterer Bestätigung bedürfen.

Über den Einfluß anderer Transmitter auf die Spätdyskinesie ist noch sehr wenig bekannt. Tierversuche mit langfristiger neuroleptischer Vorbehandlung zeigen, daß sich nach Neuroleptika, die sowohl antidopaminerg wie antinoradrenerg wirken, die lokomotorische Aktivität der Versuchstiere durch alphaadrenerge Substanzen wie Clonidin erhöhen läßt (91). Dies spricht für eine Denervierungshypersensibilität noradrenerger Rezeptoren, die jedoch anscheinend nicht zu Stereotypen sondern zu erhöhter lokomotorischer Aktivität führt.

Durch gabaerge Substanzen läßt sich bei einigen Patienten eine Besserung der Spätdyskinesie erzielen (188,199).

GABA wirkt über striatonigrale Neurone möglicherweise hemmend auf die in der Substantia nigra gelegenen Nervenzellen des dopaminergen nigrostriären Trakts (111,143). Da bei der Chorea Huntington zwar normale Dopamin- und Dopaminmetabolitenkonzentrationen (HVA,DOPAC), aber signifikant erniedrigte GABA- und Glutaminsäure-Decarboxylasewerte im Striatum gefunden wurden (111), wäre es interessant zu wissen, ob diese Werte bei Spätdyskinesiepatienten ebenfalls erniedrigt sind (38,220). Entsprechende Untersuchungen liegen jedoch noch nicht vor.

1.2 Clozapin

1.21 Chemie

Clozapin gehört zu der Gruppe der 11-Piperazinyl-Dibenzoazepine (Abb.1), aus der Substanzen mit sedativer antidepressiver und neuroleptischer Wirkung stammen (20). Voraussetzungen für eine neuroleptische Wirksamkeit sind Alkylierung am distalen Piperazin-Stickstoff und ein Substituent in 2-Stellung (Abb.2). Die Intensität der kataleptischen und apomorphinantagonistischen Wirkung hängt von der Art des Brückengliedes X in Position 5 ab und nimmt mit der Hammet-Konstante (dem Maß für elektronenanziehende Wirkung) des Substituenten in 2-Stellung zu (Abb.3) (244,245). Clozapin (8-Chlor-11(4-methyl-1-piperazinyl)-5 H-dibenzo(b,e), (1,4) diazepin) (Abb.4) ist im Gegensatz zu den neuroleptisch aktiven Verbindungen in dieser Gruppe in 8-Stellung Chlor-substituiert, so daß eine neuroleptische Wirkung sowohl im pharmakologischen wie im klinischen Sinne schon im Voraus eigentlich nicht zu erwarten war.

Clozapin und sein 2-Chlor-Isomer (Abb.5) sind sehr ähnlich in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften. Röntgenographische Kristallstrukturanalysen zeigen, daß auch die molekulare Topographie weitgehend übereinstimmt (244,245).

1.22 Pharmakologie

Clozapin zeigt in den drei klassischen pharmakologischen Tests des Neuroleptika-screenings keine oder nur geringe Wirkung, während sein 2-Chlor-Isomer hier ein für Neuroleptika typisches Wirkungsprofil besitzt (Tab.9):

1. In Dosen bis 25 mg/kg hat Clozapin keinerlei kataleptogene Wirkung im Tierversuch (258,263). Erst in hohen Dosen (ab 40 mg/kg) die weit über dem therapeutischen Bereich liegen, kommt es bei einem Teil der Versuchstiere zu einem schwach ausgeprägten kataleptieartigen Zustand (15,50,52,261). Allerdings unterscheidet sich dieser Zustand durch eine hochgradige muskuläre Hypotonie von der typischen neuroleptischen

Abb. 1

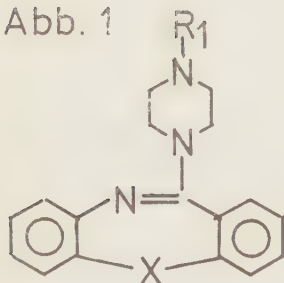
11-Piperazinyl-Di-
benzoazepine

Abb. 2

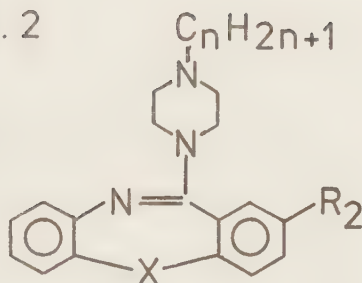
neuroleptisch wirksame
11-Piperazinyl-Dibenzoazepine

Abb. 3 Neuroleptische Wirksamkeit :

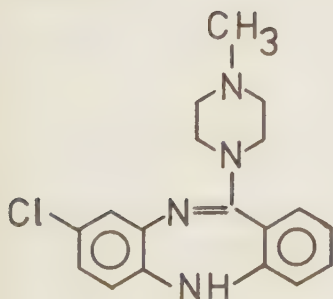
stark > schwach

$$X = O > S > CH_2 > NH \gg SO > SO_2$$

$$R_2 = SO_2CF_3 > SO_2CH_3 > Cl > Br > SCH_3 > F > OCH_3 > CH_3$$

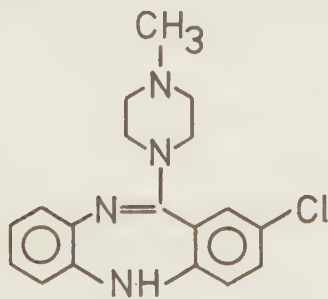
> Hammett - Konstante >

Abb. 4



Clozapin

Abb. 5



2-Chlor-Isomer

Tab.9 Pharmakologische Wirkungen von Clozapin und seinem
2-Chlor-Isomer (in mg/kg KG) (147,244,264,265)

	Clozapin	Isomer		
Katalepsie	∅	1,8	ED ₅₀ s.c.	Ratte
Apomorphin- antagonismus	∅	1,7	ED ₅₀ s.c.	Ratte
Hemmung des bedingten Fluchtreflexes	20,0	2,0	ED ₅₀ p.o.	Maus
Laufaktivitäts- hemmung	2,5	3,0	ED ₅₀ p.o.	Maus
Hemmung der EEG-Weck- reaktion nach elektr. Reticularis- reizung	1,5	∅	ED _{150%} i.v.	Kanin.
Arecolin-Inj.	1,1	∅	"	"
Nicotin-Inj.	18,0	∅	"	"
Pupillenweite	8,0	13,5	ED _{200%} p.o.	Maus
Tremorinantagonismus	8,0	20,0	ED ₅₀ p.o.	Maus
Hemmung des Rigors nach Perphenazin	1.6	∅	ED i.v.	Ratte
nach intercollicul. Decerebrierung	1,5	∅	ED i.v.	"

Katalepsie. Dauer und Ausprägung dieses Zustands lassen sich auch durch extreme Dosissteigerung nicht weiter verstärken (50). Eine Vorbehandlung mit Alphamethylparatyrosin, die den zentralen Katecholamingehalt reduziert und die neuroleptische Katalepsie potenziert bzw. zum Auftreten einer Katalepsie bei unterschwelligen Neuroleptikadosen führt, zeigt auf die Clozapin-"Katalepsie" keinen Einfluß (51,52).

2. Gegenüber der Apomorphinstereotypie hat Clozapin erst in hohen Dosen eine schwache antagonistische Wirkung (52,263). Stärker ausgeprägt ist der Amphetaminantagonismus. Es wird jedoch hauptsächlich die erhöhte lokomotorische Aktivität gehemmt, während die Wirkung auf die eigentlichen Stereotypen verglichen mit anderen Neuroleptika relativ gering ist (52,263).

3. Der bedingte Fluchtreflex wird erst in Dosen gehemmt, die die Spontanaktivität der Tiere bereits deutlich herabsetzen (50,147,263). Allerdings wird der unbedingte Reflex in diesen Dosen noch nicht wesentlich beeinflusst (263).

Während Clozapin in diesen Tests nur schwach wirksam ist, sind im Unterschied zu den klassischen Neuroleptika jedoch folgende Wirkungen stärker ausgeprägt (Tab.9):

1. Hemmung der EEG-Weckreaktion nach elektrischer Reizung der mesenzephalen formatio reticularis.
2. Zentrale anticholinerge Wirkung (Hemmung der EEG-Weckreaktion nach Arecolin und Nikotin, Tremorinantagonismus).
3. Periphere anticholinerge Wirkung (Mydriasis, Vagushemmung)
4. Erniedrigung des Muskeltonus (Hemmung des Rigors nach kataleptogenen Neuroleptika und nach intercolliculärer Decerebrierung).

Die schwache kataleptogene und apomorphinantagonistische Wirkung von Clozapin läßt eine schwache oder fehlende zentrale antidopaminerge Wirkung vermuten. Bei Versuchstieren die ein kataleptogenes Neuroleptikum in einer Dosierung erhalten, die bei allen Tieren eine kataleptische Wirkung hervorruft, läßt sich durch ip oder iv Gabe von Clozapin sogar eine dosisabhängige Abschwächung dieser Katalapse erzielen (15,264). Umgekehrt lassen sich mit normalerweise unterschwelligen Apomorphindosen Stereotypien auslösen, wenn man gleichzeitig hohe Clozapindosen gibt (48). Diese Phänomene sind auf die zentrale anticholinerge Wirkung des Clozapins zurückzuführen.

Bei den klassischen Neuroleptika geht die elektrische Erregbarkeit des Striatums dem antidopaminergen (kataleptischen, stereotypieantagonistischen) Effekt parallel. Die Zunahme der Erregbarkeit läßt sich als Erhöhung der Schwelle, Amplitude und Dauer der sogenannten Caudatumschindeln auf elektrischen Einzelreiz des Caudatums hin quantifizieren (262). Bemerkenswerterweise verstärkt Clozapin die elektrische Erregbarkeit des Caudatums in gleicher Weise und im selben Ausmaß wie die klassischen kataleptogenen Neuroleptika (33,261, 263,264,265). Die Wirkung von Clozapin unterscheidet sich nur darin, daß sich die vermehrte Erregbarkeit bei chronischer Verabreichung nicht zurückbildet, wie es bei den kataleptogenen Neuroleptika der Fall ist (241).

Die peripheren pharmakologischen Wirkungen von Clozapin sind zum Teil uneinheitlich und von Tier zu Tier verschieden (263, 266). Es lassen sich hemmende Wirkungen gegenüber Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Azetylcholin, Serotonin und Histamin darstellen (263). Ein konstanter Befund bei allen Tierspezies ist eine Hypersalivation, die in diesem Ausmaß bei keinem anderen Neuroleptikum vorkommt (198,263). Besonders bemerkenswert ist, daß am Hund nach Clozapin eine anhaltende Zunahme der Durchblutung der Arteria mesenterica eintritt, die durch Haloperidol aufgehoben werden kann. Man muß diese Wirkung

als dopaminergisch bzw. dopaminähnlich bezeichnen. Umgekehrt vermindert Clozapin die gesteigerte Mesentericadurchblutung nach Dopamin. Man erhält also den Eindruck, daß bei Clozapin in der Peripherie je nach Dosis und Substrat einmal dopaminergische und andererseits wieder antidopaminerge Wirkungen vorherrschen (266).

1. 23 Biochemie

Clozapin verursacht ebenso wie die katalentogenen Neuroleptika (siehe Seite 31) im Tierversuch eine Erhöhung der striären HVA-Konzentration (15,33,140,284). Bei peroraler Verabreichung sind dazu jedoch relativ hohe Dosen notwendig (33, 34,35,36,242). So fanden einige Autoren, die nur Dosierungen bis 20 mg/kg p.o. angewandt hatten keine signifikante HVA-Erhöhung (115,242,263). Bei ip und iv-Gabe und steigender Dosierung läßt sich jedoch eine signifikante dosisabhängige HVA-Erhöhung nachweisen. Auch beim Menschen wurden während Clozapin-Behandlung signifikant erhöhte HVA-Konzentrationen im Liquorcerebrospinalis gefunden (1,113). Während es nach chronischer Verabreichung bei allen klassischen Neuroleptika zu einer Toleranz kommt und sich die HVA-Erhöhung weitgehend zurückbildet, bleibt sie bei Clozapin zumindest in niedriger und mittlerer Dosierung unverändert bestehen (33,34,35,36,242). Dasselbe gilt auch für die Erhöhung der striären DOPAC-Konzentration (36). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß es in höherer Dosierung im Tierversuch auch bei Clozapin zu einer Toleranzentwicklung, das heißt zu einem Rückgang des HVA-Anstiegs bei chronischer Verabreichung kommt (281). Auch im menschlichen Liquor wurde neuerdings bei hohen Dosen ein Rückgang der HVA-Erhöhung nach chronischer Verabreichung gefunden (236).

Clozapin erhöht besonders bei mehrfacher Verabreichung den striären Dopamingehalt, der nach allen sonstigen Neuroleptika (siehe Seite 31) unverändert oder sogar erniedrigt ist (13, 33,34,35,41). Zu dieser Erhöhung kommt es bei Clozapin bereits in niedrigeren Dosen, die die HVA-Konzentration noch nicht beeinflussen (34,35). Auch hier entwickelt sich bei

den klassischen Neuroleptika eine Toleranz, das heißt, bei chronischer Verabreichung bildet sich die Erniedrigung zurück, während die Erhöhung nach Clozapin unverändert weiterbesteht (33,35).

Die Blockade der Dopaminsynthese mit Alphamethyltyrosinmethylester führt zu einem Abfall des Dopamingehalts im Striatum. Die Abfallrate, die ein Maß für den Dopaminumsatz darstellt, wird durch Clozapin nicht verändert, während sie durch die kataleptogenen Neuroleptika erheblich beschleunigt wird (13,33). Untersuchungen mit ^{14}C - und ^3H -markiertem Tyrosin zeigen ebenfalls, daß Clozapin in pharmakologisch relevanten Dosen im Gegensatz zu allen anderen Neuroleptika (vergleiche Seite 31) nur die Dopaminsynthese stimuliert. Erst bei hohen Dosen, die das Verhalten der Versuchstiere bereits stark beeinflussen, kommt es auch bei Clozapin zu einer Zunahme des Dopaminumsatzes (13,33,41,155). Da letzterer bei den bisherigen Neuroleptika signifikant mit der Dopaminrezeptoren-blockierenden Wirkung korreliert (siehe Seite 31) scheint Clozapin nur eine schwache zentral antidopaminerge Wirkung zu besitzen (258), wofür auch einige pharmakologische Befunde sprechen (siehe Seite 40). Die Wirkung von Clozapin auf die Caudatumerregbarkeit und die Erhöhung der striären HVA-Konzentration zeigen aber, daß dennoch eine zentrale antidopaminerge Wirkung vorliegt, die sich allerdings von den klassischen Neuroleptika unterscheidet.

Die zentrale antinoradrenerge Wirkung von Clozapin ist ausgeprägt und entspricht ungefähr der von Haloperidol (155). So ist Clozapin ein potenter Antagonist der Hypermotilität nach Dimethyl-m-tyramin, das über eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung wirkt (196). Die Erniedrigung des cerebralen Noradrenalingehalts (15,16,35) und die Steigerung des Noradrenalin-turnovers (15,33,35,36,155) zeigen, daß Clozapin wie andere noradrenerge Neuroleptika eine Blockade der zentralen Noradrenalinrezeptoren verursacht. Hier kommt es auch bei Clozapin zu einer typischen Toleranzentwicklung, das heißt zu einer Abschwächung dieser Wirkungen bei chronischer Verabreichung (35).

Clozapin hat eine starke periphere anticholinerge Wirkung (siehe Seite 39). Auch die zentrale anticholinerge Wirkung scheint sehr ausgeprägt zu sein. Die Affinität zu muskarinartigen cholinergen Rezeptoren des Gehirns ist größer als bei allen anderen Neuroleptika (208,256) und bewegt sich in einem Bereich ähnlich dem anticholinergem Antiparkinsonmittel wie Benztropin oder Trihexyphenidyl (256). Im Tierversuch kommt es nach Clozapin ebenso wie nach diesen Anticholinergika zu einer dosisabhängigen Erniedrigung des striären Acetylcholin gehalts (41,229). Cholinerge Substanzen wie Oxotremorin und Arecolin erhöhen den striären Acetylcholin gehalt. Dies wird von Clozapin und anderen Anticholinergika antagonisiert, während die klassischen Neuroleptika hier unwirksam bleiben (41,229).

1.24 Klinik

Obwohl die pharmakologischen und biochemischen Befunde eigentlich keine typische klinisch-neuroleptische Wirkung erwarten ließen, zeigt die 1962 begonnene klinische Erprobung, daß Clozapin eine ausgeprägte antipsychotische Wirkung besitzt, die von allen Autoren übereinstimmend als die eines mittelstarken bis starken Neuroleptikums bezeichnet wird (7,14,20,21,84,85,98,126,127,129,130,142,203,204,209,215,226,252,289). So ergaben Doppelblindversuche bei akuten und chronischen schizophrenen Psychosen eine überlegene Wirkung gegenüber Chlorpromazin (96,104,105), Chlorprothixen (82), Clopenthixol (105), Levomepromazin (6) und Perazin (110) sowie eine zumindest gleichwertige Wirkung gegenüber Haloperidol (105,113), Perizyazin (158) und Trifluoperazin (105). Auch in der Langzeitbehandlung chronischer Psychosen wurden gute Ergebnisse erzielt (98,127,131,132). Besonders wirksam ist Clozapin auf die Zielsymptome Erregtheit, psychomotorische Unruhe, Aggressivität, Halluzinationen, Wahnideen, Manierismen und Schlafstörungen (105,126,142). Die Wirkung auf sogenannte Minussymptome wie psychomotorische Hemmung, Affektarmut und Autismus ist besonders anfangs weniger deutlich (7,105,203). Bei Verhaltensstörungen psychopathischer, neurotischer und oligophrener Genese zeigt Clozapin eine signifi-

kante Besserung im Vergleich zu Placebo und eine überlegene Wirkung gegenüber Chlorprothixen und Perizyazin (92,118,158, 179,217,280).

Besonders zu Beginn der Therapie kommt es zu starker Sedation und Müdigkeit tagsüber, die sich nach 1-2 Wochen meist weitgehend zurückbilden (105,131,132,142,203,204,215). Weitere Nebenwirkungen sind orthostatische Hypotonie, Tachycardie und Obstipation; seltener tritt Mundtrockenheit, Nausea, Diarrhoe und Enuresis auf (7,105,203,204,205,252,253). Bemerkenswert ist die in dieser Häufigkeit und Ausprägung für Neuroleptika ungewöhnliche Hypersalivation (7,105,131,132, 203,204,215,252,253). In einigen Fällen wurde das Auftreten von Krampfanfällen und eine Anfallshäufung bei bereits bekannten Epileptikern beobachtet (14,126,131). Bei einem Patienten, der eine größere Menge Clozapin aus suizidaler Absicht eingenommen hatte, kam es zu einem Grand-mal Status (9). Im Wach-EEG treten während einer Clozapinbehandlung gehäuft paroxysmale Dysrhythmien und abortive spike-wave Veränderungen auf, wie sie sich auch bei den klassischen Neuroleptika finden, bei Clozapin jedoch wesentlich stärker ausgeprägt sind (119,126,159,215,226,289). Das Schlaf-EEG-Profil zeigt bei niedrigeren Clozapindosen eine Verminderung des langsamen Schlafes, in höherer Dosierung (über 100 mg/die) ein gelegentlich auftretendes Übergangsstadium mit raschen Augenbewegungen (165,238), die früher fälschlich für eine starke Vermehrung des REM-Schlafes gehalten wurden (24,119). Das Auftreten deliranter Durchgangssyndrome, die bei Behandlungsbeginn in Einzelfällen gesehen wurden, ist wohl der zentralen anticholinergen Wirkung von Clozapin zuzuschreiben (126,131). Wie auch andere Neuroleptika verursacht Clozapin eine Störung der Temperaturregulation. In therapeutischen Dosen kommt es bei einem Teil der Patienten zu Temperatursteigerungen bis zu 41°C, die vor allem zwischen 10. und 15. Behandlungstag auftreten und sich trotz weiterer Behandlung wieder zurückbilden (23,24,96,98,119,203). In toxischen Dosen kann es zu ausgeprägten Hypothermien kommen (bis 31°C) (9). Bei der Maus und der Ratte führen bereits niedrige Dosen zu einer Tempera-

tursenkung (155). Bei einem Teil der Patienten mit Temperaturerhöhung liegt gleichzeitig eine BKS-Beschleunigung und/oder eine Leukozytose zum Teil mit Linksverschiebung vor (23,98,105,130,209,252). Daher werden neben der diencephalen Regulationsstörung von einigen Autoren auch eine Störung immunologischer Reaktionen mit vermehrter Infektanfälligkeit und das Vorliegen von Schockfragmenten im Rahmen einer Arzneimittelallergie als Ursache der Temperatursteigerung diskutiert (23). Außer BKS-Beschleunigung und Leukocytose wurde gelegentlich ein geringer Anstieg der Serumtransaminasen gesehen (96,252). Ansonsten ergaben kontrollierte Untersuchungen keine auffälligen Veränderungen der Laborwerte (6,82,84,85,126,131,226). Dem entsprechen auch die tierexperimentellen Ergebnisse (198). Die Agranulozytosehäufigkeit, die bei trizyklischen Neuroleptika zwischen 0,1 und 0,8 % liegt, betrug für Clozapin bis 1975 0,3 % (125). Aus Finnland wurde kürzlich die alarmierende Zahl von 18 Agranulozytosen, davon 9 mit letalem Ausgang, bei nur 1.500 bis 2.000 mit Clozapin behandelten Patienten berichtet (156). Dieser Befund bedarf jedoch weiterer Abklärung und genauer Untersuchungen zum Ausschluß genetischer, regionaler, viraler und sonstiger Umgebungsfaktoren.

Besonders bemerkenswert ist das von allen Autoren übereinstimmend berichtete fast völlige Fehlen von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen. Das für die klassischen Neuroleptika typische Parkinsonsyndrom wurde auch in hohen Dosen nicht beobachtet. Es kommt sogar zur deutlichen Verminderung eines Rigors, der durch vorausgehende Therapie mit kataleptogenen Neuroleptika verursacht wurde (239,252,253). In zwei Einzelfällen wurde das Auftreten von Rigor unter Clozapinbehandlung mitgeteilt (105, 209). Diese Befunde sind jedoch nicht genauer dokumentiert worden. Verhältnismäßig häufig tritt ein Tremor auf, der sich aber durch seine leichte und feinschlägige Ausprägung vom typischen Parkinsontremor unterscheidet (7,127,

130,105,209,253), Handschriftenproben zeigen unter Clozapinbehandlung keine Veränderung (253). Selten wurden in den ersten Behandlungstagen hyperkinetisch-Dystone und akatisieartige Zustände beobachtet, die jedoch nur vorübergehend und schwach ausgeprägt waren (21,127,105,130,209).

1. 3 Clozapin und Spätdyskinesie

Die Entstehung einer Spätdyskinesie nach Clozapin wurde seit dessen Einführung im Jahre 1962 nicht beschrieben. Über die Wirkung von Clozapin auf bereits bestehende Spätdyskinesien liegen nur kasuistische Mitteilungen vor: Bei 2 Patienten kam es zu einer Besserung bis zum völligen Verschwinden (252,253). Von einem Autor wurde bei 6 Patienten ein Fehlen jeglicher Wirkung beobachtet (115). Es wird sogar ein Einzelfall mitgeteilt, bei dem es unter Clozapin zu einer erheblichen Verstärkung einer Spätdyskinesie kam, die sich erst nach Absetzen zurückbildete (89).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß eine mehrtägige Clozapinbehandlung auch in hohen Dosen (80 mg/kg KG p.o.) im Gegensatz zu anderen Neuroleptika (siehe Seite 32) die Apomorphinstereotypie nicht verstärkt (48,242). Ausgehend vom Modell der Hypersensibilität dopaminerger Rezeptoren als Pathomechanismus der Spätdyskinesie könnte dies das Fehlen einer Spätdyskinesie nach Clozapin erklären. Bemerkenswerterweise kann nun die verstärkte Apomorphinstereotypie nach Vorbehandlung mit katalentogenen Neuroleptika sowohl durch letztere als auch durch Clozapin abgeschwächt werden. Während die katalentogenen Neuroleptika dosisabhängig zu einer völligen Aufhebung der Apomorphinstereotypie führen, läßt sich mit Clozapin nur der verstärkte Anteil aufheben, das heißt, es kommt zu einer Stereotypie die im Ausmaß der ohne Vorbehandlung entspricht (242). Überträgt man diese tierexperimentellen Befunde auf den Menschen, lassen sie eine bessernde Wirkung von Clozapin auf die Spätdyskinesie erwarten.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, entsteht die Spätdyskinesie nur nach Neuroleptika mit zentraler antidopaminergem Wirkung und wird auch nur durch solche symptomatisch gebessert (siehe Seite 21). Die antidopaminerge Wirkung, die für Katalepsie und neuroleptisches Parkinsonsyndrom verantwortlich ist, kann bei den dopaminergen Rezeptoren des extrapyramidal-motorischen Systems zu einer Toleranzhypersensibilität führen, die als Ursache der Spätdyskinesie angesehen wird (siehe Seite 30).

Bei Verabreichung von hohen Dosen dieser Neuroleptika kommt es zu einer weitgehenden Blockade der hypersensiblen Rezeptoren und damit zu einer Besserung der Spätdyskinesie (siehe Seite 34).

Zentral wirksame Anticholinergika führen zu einer Blockade des cholinergen extrapyramidalen Systems, das den hypersensiblen Dopaminrezeptoren entgegenwirkt und bewirken so eine Verschlechterung der Spätdyskinesie (siehe Seite 21).

Clozapin besitzt keine kataleptogene Wirkung und verursacht weder Parkinsonsyndrom noch Spätdyskinesie. Biochemische und pharmakologische Befunde sprechen jedoch dafür, daß auch Clozapin eine zentrale antidopaminerge Wirkung besitzt, die sich aber von der anderer Neuroleptika in vieler Hinsicht unterscheidet (siehe Seite 42). Andererseits hat Clozapin eine zentral anticholinerge Wirkung, die stärker ist als bei allen anderen Neuroleptika.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie wirkt Clozapin auf die Spätdyskinesie?
2. Lassen sich daraus Hinweise für den Wirkungsmechanismus von Clozapin ableiten?

Zur praktischen Klärung dieser Fragen sollte

- a) eine möglichst große Zahl langfristige neuroleptisch behandelter Patienten auf das Vorliegen von Spätdyskinesien hin untersucht und aus diesen eine für

Verlaufsuntersuchungen unter Clozapinmedikation geeignete Patienten-Gruppe ausgewählt werden.

- b) diese Patientengruppe in einer Einfachblind-cross-over-Studie 4 Wochen lang mit Clozapin behandelt werden.
- c) ein Frage- und Untersuchungsbogen zur qualitativen und quantitativen Erfassung von Spätdyskinesien, anderen extrapyramidalmotorischen Erscheinungen und möglichen Wirkungen von Clozapin erstellt werden.
- d) ein Dosierungs- und Untersuchungsschema entworfen werden, das für die Erfassung der Wirkung von Clozapin auf die Spätdyskinesie am geeignetsten scheint.

3. Material und Methodik

3. 1 Voruntersuchung und Clozapinstudie

Die Untersuchung wurde im Bezirkskrankenhaus Haar bei München (Direktor Dr. Schulz) durchgeführt. Die Patienten stammten aus den Abteilungen:

Haar I : 1,5,6,7,14e,14o,17e,18e,18o,23,24,26,29

Haar II: 1ao,1de,1do,1ee,1eo,4a,4be,4bo,39

Bei einer orientierenden Voruntersuchung wurden insgesamt 1.066 langfristig neuroleptisch behandelte Patienten auf hyperkinetische Erscheinungen hin untersucht. Dazu wurde jeder Patient, der Neuroleptika für eine Dauer von mindestens 12 Monaten eingenommen hatte, an 3 verschiedenen Tagen beobachtet. Patienten, die dabei auch nur angedeutete Zeichen extrapyramidalen Hyperkinesen erkennen ließen, wurden genauer untersucht. Anhand des dazu benutzten standardisierten Frage- und Untersuchungsbogens (siehe Seite 56) wurden alle Patienten mit Spätdyskinesien in drei Gruppen mit leichtem, deutlich ausgeprägtem und schwerem Befund unterteilt. Zwei Ärzte der Psychiatrischen Universitätsklinik München untersuchten jeden dieser Patienten und überprüften Diagnose und Einteilung. Dann wurden alle Patienten zwischen 20 und 60 Jahren, bei denen ein deutlich ausgeprägter oder schwerer Befund vorlag, im Abstand von 3 Tagen noch zweimal untersucht. War das Ausmaß der Bewegungsstörungen beidesmal gleich, wurde die Clozapinmedikation nach folgendem Schema angesetzt:

												Tage					
0			7			14			21			28		35		42	
50mg			100mg			200mg			Placebo			100mg		-		Clozapintagesdosis	
2 4 6			9 13 16			20 23 27			30 34 37			41				Untersuchungen	

Abb.6: Clozapindosierung und Untersuchung während der Studie (42 Tage)

Clozapin wurde als Tabletten zu 25 mg und 100 mg verabreicht, von denen die Placebos weder nach Form, Beschaffenheit, Geruch noch Geschmack zu unterscheiden waren. Die Hälfte der Tagesdosis wurde wegen des erwarteten schlafanstoßenden Effekts abends gegeben; je ein Viertel morgens und mittags. Die bisherige Medikation wurde unverändert beibehalten. Alle Untersuchungen fanden im gleichen Untersuchungszimmer statt und hatten den gleichen Ablauf. Die Ergebnisse sind auf 5 Fragebogen dokumentiert.

Fragebogen I (Tab.10) wurde einmalig vor der ersten Untersuchung angelegt und enthält neben diagnostischen und anamnestischen Feststellungen Angaben über Art und Dauer der neuroleptischen Vorbehandlung. Die Gesamtmenge der vom Patienten eingenommenen Neuroleptika ist als Gesamtwirkungsquantum nach Haase (135) zusammengefaßt (Tab.11). Weiterhin sind Behandlung mit anderen Medikamenten während der Studie angegeben.

Die 81 Items der Fragebogen II-V wurden bei jeder Untersuchung ihrer Reihenfolge nach geprüft.

Fragebogen II (Tab.12) Item 1-12 (Allgemeine Befunde):

Der Patient wurde gefragt, ob er seit der letzten Untersuchung das jeweilige Symptom bemerkt habe. Es wurde nur Ja = 1 oder Nein = 0 notiert. Unsichere Angaben wurden Nein = 0 zugeschlagen.

Item 13-16 (Blutdruck und Pulsfrequenz) wurden nach 10 Minuten Stehen und anschließend nach 10 Minuten Liegen gemessen.

Item 17-19 (Reflexe) Bewertung):

0 = Areflexie

1 = deutlich abgeschwächt oder nur mit Bahnung

2 = normal auslösbar

3 = deutliche Hyperreflexie

K = Klonus

Item 20 und 21 (Babinski- und Orbicularis-oris-Reflex)

Bewertung:

0 = nicht oder unsicher vorhanden

1 = deutlich ausgeprägt

Item 22 (Glabellareflex) Ausführung und Bewertung nach Mattke (201): "Der Patient wird gebeten, die Augen weit zu öffnen und nicht zu blinzeln. Die Mitte der Glabella wird beständig mit schneller Geschwindigkeit beklopft. Die Anzahl der erfolgenden Blinzelreaktionen wird gezählt und wie folgt bewertet:"

0 = 0-8 Blinzelreaktionen (normal)

1 = 9-16 "

2 = 17 -24 "

3 = > 24 "

Item 23 (Romberg-Stehversuch) Bewertung:

0 = unauffällig oder leichtes Schwanken

1 = deutlich verstärktes Schwanken

2 = Fallneigung oder Verharren in Rombergstellung
unmöglich

Fragebogen III (Tab.13).

Item 24-33 (Webster rating scale) und Item 34-43 (Rigor und Tremor ratings nach Simpson) wurden mit einem vierstufigen score bewertet, der ungefähr folgender Befundscala entspricht:

0 = kein Befund

1 = leichter Befund

2 = deutlich ausgeprägter Befund

3 = schwerer Befund

Genaue Prüfung und Bewertung siehe Webster (282) und Simpson et al. (251).

Item 44 (Handschriftenprobe, Tab.14) Ausführung und Bewertung nach Haase (135).

Fragebogen IV und V (Tab. 15 und 16).

Item 45-81 wurden nach Schemata von Degwitz (77) Heinrich et al. (141) und Crane (60) zusammengestellt.

CLOZAPIN - STUDIE

Name:.....

Nr.:

Krankenakte Nr.:.....

Haus

Beruf:

Rechtsh./Linksh.

Alter:

Gewicht (kg):

Größe:

Maännl./weibl.

Anamnese:

Diagnose:

Medikamentöse Behandlung:

a) Neuroleptika:

wie lange	Dosis	Präparat	Wirkung

Gesamtwirkungsquantum:

b) andere Medikamente :

Antiparkinsonmittel :

c) Therapie während der Studie :

Erläuterung zu Testbogen -1- :

Gesamtwirkungsquantum :

neuroleptisches Wirkungsquantum = neuroleptische Potenz eines Neuroleptikums bezogen auf Chlorpromazin (nach HAASE)

Gesamtwirkungsquantum = Summe aller neuroleptischen Wirkungsquanten der bisher vom Patienten eingenommenen Neuroleptika in Gramm oder Milligramm

Umrechnungsfaktoren :

(nach HAASE, H.J., Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Schattauer Verl. Stuttgart 1972)

Chlorpromazin (Megaphen, Largactil)	1
Promazin (Verophen, Protactyl)	0,3-0,5
Thioridazin (Melleril)	0,5-0,7
Perazin (Taxilan)	0,5-0,7
Dipiperon (Piperonyl)	0,5-0,7
Prothipendyl (Dominal)	0,7-0,8
Chlorprothixen (Taractan, Truxal)	0,7-0,8
Laevomepromazin (Neurocil)	0,7-0,8
Fluanison (Sedalande, Haloanisone)	1
Clopendithiol (Ciatyl)	2-3
Dixyrazin (Esucos)	2-3
Trifluorpromazin (Psyquil)	2-3
Prochlorperazin (Nipodal)	4
Periciazin (Aolept)	5
Trifluorphenothiazin (Pasaden)	5
Perphenazin (Decentan)	10
Thiopropazat (Dartral, Vesitan)	10
Methylperidol (Luvatren)	10-20
Butaperazin (Randolectil)	10-20
Trifluorperazin (Jatroneural)	10-20
Reserpin (Serpasil, Sedaraupin)	30
Haloperidol	40
Pimozide (Orap)	50
Fluphenazin (Lyogen, Omca)	50
Flupentixol (Fluanxol)	50
Thiopropazat (Mayeptil)	50
Trifluorperidol (Triperidol)	ca. 200
Benperidol (Glianimon)	ca. 400

Beispiel: Pat. erhält 30 Tage lang 2xtgl. 5mg Decentan und anschließend 10 Tage 3x100mg Verophen.

Decentan: $30 \times 10 \text{mg} = 300 \text{mg} \times 10 = 3000 \text{mg}$

Verophen: $10 \times 300 \text{mg} = 3000 \text{mg} \times 0,5 = 1500 \text{mg}$

Gesamtwirkungsquantum : 4500mg = 4,5 g

ALLGEM. UNTERSUCHUNGSBOGEN

Name :

Nr.:

--	--

Untersuchung:

Datum :

Schwindel

Müdigkeit tagsüber

Schlaflosigkeit

Schwitzen

Speichelfluß

Mundtrockenheit

Appetitzunahme

Appetitverminderung

Übelkeit

Erbrechen

Diarrhoe

Obstipation

Kardiovaskuläre Bef.:

RR im Liegen

RR im Stehen

Puls im Liegen

Puls im Stehen

Neurologischer Bef.:Reflexe:

BSR

RPR

PSR

Babinski

Orbicul. oris

Glabellarefl.

Rhombergversuch

Item 45-72 (Dyskinesien im Kopfbereich sowie an Rumpf und Extremitäten) Bewertung:

- 0 = kein Befund oder nicht beurteilbar
- 1 = leichter Befund
- 2 = deutlich ausgeprägter Befund
- 3 = schwerer Befund

Bei allen Dyskinesien, die einen regelmäßig wiederkehrenden Ablauf hatten, ist die Häufigkeit pro Minute angegeben. Bei der Voruntersuchung wurden alle Patienten mit Spätdyskinesien in 3 Klassen eingeteilt, entsprechend dem schwersten bei allen Voruntersuchungen konstant vorhandenen Einzelbefund.

Item 73 (Akathisie) Bewertung:

- 0 = kein Befund oder nicht beurteilbar
- 1 = Patient kann nicht längere Zeit sitzenbleiben
- 2 = Patient tritt auf der Stelle, wenn er zu, Stillstehen aufgefordert wird.
- 3 = Patient läuft ständig umher und kann nicht längere Zeit auf der Stelle treten.

Item 74 (Akathisieähnlich Unruhe) Bewertung):

- 0 = kein Befund oder nicht beurteilbar
- 1 = Patient hat Drang zu ständigen Willkürbewegungen, jedoch unterdrückbar
- 2 = Bewegungsdrang nicht unterdrückbar

Item 75 (Atemstörungen) Bewertung:

- 0 = kein Befund oder nicht beurteilbar
- 1 = deutliche Unregelmäßigkeiten von Atemfrequenz und/oder Atemtiefe, ohne subjektive Beeinträchtigung
- 2 = mit subjektiver Beeinträchtigung

Item 76-78 (Provokationen) Ausführung:

Der Patient wird aufgefordert hintereinander Drehbewegungen mit den Händen ,den Füßen sowie rhythmische Schnutenbildung mit den Lippen durchzuführen. Dabei wird eine Änderung der Ausprägung von Dyskinesien in den jeweils aktiv nicht bewegten Körperteilen wie folgt bewertet:

- 0 = keine Änderung oder nicht eindeutig beurteilbar
- 1 = Zunahme bzw. Auftreten von Dyskinesien
- 2 = Abnahme bzw. Verschwinden von Dyskinesien

P A R K I N S O N O I D - U N T E R S U C H U N G S B O G E N

Name:

Nr.:

--	--

Untersuchung:

Datum:

A. WEBSTER RATIN SCALE

I Bradykin.d. Hände

II Rigidität

III Haltung

IV Mitschw.d.ob.Extr.

V Gang

VI Tremor

VII Facies

VIII Seborrhoe

IX Sprache

X Selbständigkeit

B. Differenzierte Einzelbef.

zu II. RIGOR

Armfall

Rigor im Schultergelenk

Rigor im Ellenbogengel.

Rigor im Handgelenk

Rigor i.d.Nackenmusk.

Beinpendelbewegung

Zahnradphänomen

zu VI. TREMOR

Haltungstremor

Ruhetremor

Intensionstremor

C. Handschriftenproben

Name :

Nr. :

--	--

Datum :

t=

Schriftprobe

Alle meine Entchen
Schwimmen auf dem See
Köpfchen in das Wasser
Schwänzchen in die Höh

--

DYSKINESE - UNTERSUCHUNGSBOGEN I

Name :

Nr.:

--	--

Untersuchung:

Datum:

A) Kopf :Wälzbewegungen
der Zunge2 Öffnen und Schließen
des Mundes

f

3 Vorstrecken
der Zunge

f

4 Schnutenbildung und
Vorstülpen d. Lippen

ff

5 Schmatzen

f

6 Kaubewegungen

f

7 Mahlbewegungen
des Unterkiefers

f

8 Periorale
Myoklonien

f

9 Orale choreiforme
Hyperkinesen

f

10 Rhythmische Beweg.
des Kopfes

f

B) Rumpf und Extremitäten:1 Rhythmische Beweg.
des Rumpfes2 Rhythmische Beweg.
des Beckens

f

3 Torsionsdystone Beweg.
im Halsbereich

f

4 Torsionsdystone Beweg.
an Rumpf u. Extremitäten

f

5 Myoklonien am Rumpf

6 Myoklonien an den Händen

7 Myoklonien an den Füßen

8 Myoklonien im Halsbereich

f zu

f zu

f = Frequenz / Minute

DYSKINESE - UNTERSUCHUNGSBOGEN II

Name :

Nr.:

--	--

Untersuchung:

Datum:

Choreiforme Hyperkinesen:

19 Hand rechts

20 Hand links

21 Fuß rechts

22 Fuß links

Ballistische Hyperkinesen

23 Arm rechts

24 Arm links

Athetoide Hyperkinesen

25 Hand rechts

26 Hand links

27 Fuß rechts

28 Fuß links

29 Akathisie

30 Akathisieähnliche Unruhe

31 Atmungsstörungen

Provokationen

32 Hände

33 Füße

34 Mund

35 Abhängigkeit von
Konzentrationsleistungen

36 Subjektiv bemerkt

37 Willkürlich unterdrückbar

Item 79 (Abhängigkeit von Konzentrationsleistungen).

Dazu wurde der Patient während der Ausführung der Handschriftenprobe beobachtet. Bewertung:

0 = keine Änderung oder nicht beurteilbar

1 = Zunahme

2 = Abnahme

Item 80 (subjektiv bemerkt) Bewertung:

0 = nein oder nicht beurteilbar

1 = ja, nicht belästigt

2 = ja, belästigt

Item 81 (Willkürlich unterdrückbar) Bewertung:

0 = nein oder nicht beurteilbar

1 = ja

Die statische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels χ^2 -Test und Wilcoxon-Rangtest (157).

3.2 Chorea Huntington

2 Patienten mit Chorea Huntington erhielten ebenfalls Clozapin. Nach einem 10-tägigen medikamentenfreien Intervall und 2 Voruntersuchungen wurde Clozapin nach folgendem Schema angesetzt:

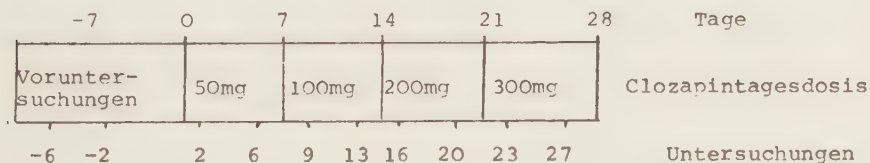


Abb.7: Clozapindosierung und Untersuchungen bei 2 Patienten mit Chorea Huntington.

Es erfolgten die gleichen Untersuchungen wie bei den Patienten mit Spätdyskinesien (siehe 3.1). Zusätzlich wurden bei jeder Untersuchung 2 Geschicklichkeitsversuche durchgeführt:

1. Steckbrett:

Das 25 x 25cm große, hölzerne Steckbrett ist mit 49 Löchern

(7 Reihen à 7 Löcher) versehen, in die sich dieselbe Zahl runder Holzstöpsel stecken läßt. Der Patient muß mit einer Hand die in einer Schale liegenden Stöpsel einzeln nacheinander herausnehmen und reinstecken. Genauso muß er die Stöpsel wieder herausziehen und in die Schale legen.

2. Knopfleiste:

Eine 30 cm lange baumwollene Knopfleiste mit vier Knöpfen ist zwischen 2 Holzblöcken ausgespannt. Der Patient muß die Knöpfe nacheinander mit beiden Händen auf- bzw. zuknöpfen.

Die Geschicklichkeitsversuche sollen vom Patienten so schnell wie möglich ausgeführt werden. Sie werden bei jeder Untersuchung fünfmal wiederholt. Die Zeit, die der Patient für "rein" und "raus" bzw. "auf" und "zu" benötigt, wird in Sekunden gestoppt. Die statistische Auswertung erfolgt mittels Friedman-Test (157).

4. Ergebnisse

4. 1 Voruntersuchung

Von 1.066 (542 Männer, 524 Frauen) untersuchten Patienten sind bei 96 (54 Männer, 42 Frauen) Dyskinesien festgestellt worden; das entspricht einer Häufigkeit von 9,0% (9,9% Männer, 8,0% Frauen). Bei 3 Patienten lagen schwere, bei 31 mittlere und bei 62 leichte Dyskinesien vor (Bewertungskriterien siehe Seite 56). Bei der Verteilung der Schweregrade konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (Tab.17).

Die Altersverteilung der Dyskinesiepatienten entsprach weitgehend derjenigen der untersuchten Gesamtpopulation. Weder bei den Männern noch bei den Frauen ließ sich eine überzufällige Häufung von Dyskinesiepatienten in bestimmten Altersklassen nachweisen (Tab.18).

Zwischen psychiatrischer Diagnose und relativer Häufigkeit der Dyskinesien war ebenfalls kein Zusammenhang zu sichern. (Tab. 19).

Der Vergleich der Dyskinesiehäufigkeit bei Patienten mit und ohne momentane neuroleptische Behandlung zeigte eine deutliche Häufung der Dyskinesien bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Neuroleptika mehr bekamen (Tab.20).

Tab. 17 Schweregrade der Dyskinesien bei Frauen und Männern

	Dyskinesien	schwer	mittel	leicht
Männer	54	2	20	32
Frauen	42	1	11	30
Summe	96	3	31	62

χ^2 - Test: kein signifikanter Unterschied der Verteilung der Schweregrade zwischen Männern und Frauen.

$$\chi^2 = 1,534 \quad \chi^2 (2;0,05) = 5,991$$

Tab. 18 Dyskinesiehäufigkeit in verschiedenen Altersklassen.

n = Gesamtzahl der untersuchten Männer bzw. Frauen in jeder Altersklasse.

Alter	n	Männer Dyskinesie	n	Frauen Dyskinesie
10-19 Jahre	2	-	-	-
20-29 Jahre	50	1 (2,0%)	18	-
30-39 Jahre	109	9 (8,3%)	41	1 (2,4%)
40-49 Jahre	149	15 (10,1%)	88	3 (3,4%)
50-59 Jahre	134	18 (13,4%)	113	13 (11,5%)
60-69 Jahre	70	7 (10,0%)	125	12 (9,6%)
70-79 Jahre	28	4 (14,3%)	106	8 (7,6%)
80-89 Jahre	3	-	30	5 (16,6%)
90-99 Jahre	-	-	3	-
Summe	542	54 (9,9%)	524	42 (8,0%)

χ^2 - Test: keine signifikante Häufung der Dyskinesie-Patienten in einer Altersklasse.

Männer: $\chi^2 = 6,493$

Frauen: $\chi^2 = 9,204$

$\chi^2 (5; 0,05) = 11,070$

Tab. 19 Dyskinesiehäufigkeit bei verschiedenen psychiatrischen Diagnosen.

psychiatrische Diagnose	n	Dyskinesie	p
Schizophrenie	686	69	0,100
Epilepsie	138	7	0,050
Oligophrenie	91	5	0,054
Altersdemenz	35	7	0,200
chron.Alkoholismus	29	3	0,103
Man.-Depr.Psychose	24	2	0,083
Psychopathien	11	2	0,181
Progressive Paralyse	5	1	0,200
Sonstige	50	-	-
Summe	1.066	96	

p = relative Häufigkeit

modifizierter χ^2 - Test für relative Häufigkeiten:

$$\chi^2 = 2,104 \quad \chi^2_{(7; 0,05)} = 14,067$$

Tab. 20 Dyskinesiehäufigkeit bei Patienten mit und ohne neuroleptische Behandlung.

	Pat. ohne Dysk.	Pat. mit Dysk.	Summe
mit Neurolept.	881	72	953
ohne Neurolept.	39	24	112
Summe	920	96	1.066

$$\chi^2 - \text{Test} : \chi^2 = 23,083 \quad \chi^2 (1; 0,01) = 6.635$$

4. 2 Clozapinstudie

4. 21 Patientengut

Tab.21 zeigt die Selektionskriterien des für die Studie ausgewählten Patientengutes.

Tab.21 Selektionskriterien bei den Patienten der Clozapin-studie.

Kriterien	n_K
1. Dauer der neurolept.Vorbehandlung mind.12 Monate	1.066
2. Dyskinesien	96
3.Dyskinesien mittleren und schwereren Ausmaßes	34
4. Alter 20-60 Jahre	26
5. Konstanz der Voruntersuchungsbefunde	23
6. Kooperationsbereitschaft	22

Bei 3 Patienten traten während der Voruntersuchung erhebliche Unterschiede im Ausprägungsgrad der Dyskinesie auf. Mit einem Patienten war wegen eines ausgeprägten Negativismus keine Kooperation möglich.

Die Clozapinmedikation wurde bei 22 Patienten begonnen und bei 15 Patienten beendet. Von den 7 vorzeitig ausgeschiedenen Patienten wollten sich 6 nicht mehr untersuchen lassen, 2 wollten gleichzeitig auch keine Tabletten mehr einnehmen und 1 Patientin verweigerte nur die Tabletteneinnahme (Tab.22).

Bei den 3 Patienten, die die Tabletteneinnahme verweigerten, war dies hauptsächlich auf die Begleitwirkungen der Clozapinmedikation zurückzuführen. Als Gründe wurden Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit angegeben. Bei je einem Patienten bestanden zusätzlich Speichelfluß und Erbrechen. Bei 2 Patienten kam es zu einer wahnhaften Verarbeitung der ungewohnt häufigen Untersuchungen. Wahnsymptome bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchung bei insgesamt 5 Patienten.

Tab. 22 Vorzeitig ausgeschiedene Patienten n=7

Nr.	Alter	Geschlecht	Diagnose WHO-ICD-Nr.	gleichzeitige Therapie mit		Tag des Ausscheidens	Patient verweigerte		Allgemeine Wahn- symptomatik	Wahnhaftes Verarbeiten der Unter- suchung
				Neuro- leptika	Antipsy- chotika		Unter- suchung	Tbl.- Einnahme		
1	51	m	291,1	+	-	4	+	-	+	+
2	36	f	295,3	+	+	2	+	-	+	+
3	42	m	295,3	+	+	2	+	+	+	+
4	52	f	295,3	+	+	3	-	+	+	+
5	32	m	295,6	-	-	4	+	+	+	+
6	36	m	295,6	+	+	2	+	-	+	+
7	58	m	295,6	+	-	2	+	-	+	+

Da alle Abbrüche bereits zwischen zweitem und viertem Tag stattfanden, wurden diese Patienten bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt. Bei den verbliebenen 15 Patienten konnte die Studie komplikationslos zu Ende geführt werden.

Tab. 23 zeigt die anamnestischen und diagnostischen Daten dieser 15 Patienten.

Bei allen Patienten lag eine chronische schizophrene Erkrankung vor. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 19,7 ($s = \pm 9,1$) Jahre. Die Patienten waren seit durchschnittlich 14 ($s = \pm 4,3$) Jahren mit Neuroleptika behandelt worden. Die in dieser Zeit verabreichte Menge an Neuroleptika betrug ausgedrückt als neuroleptisches Gesamtwirkungsquantum nach Haase durchschnittlich 554 ($s = \pm 221$) Gramm).

12 Patienten erhielten während der Studie noch andere Neuroleptika als Clozapin; davon zusätzlich 10 Antiparkinsonmittel. Ein Patient (Nr.8) bekam nur ein Antiparkinsonmittel. Bei ihm war die neuroleptische Therapie wegen Spätdyskinesien vor 5 Monaten abgebrochen worden. Seitdem persistierten die Dyskinesien bei täglich 2 Tabletten Akineton unverändert. 3 Patienten (Nr.4,7 und 8) erhielten täglich 2 Tabletten Lanicor. Die Dosierungen aller Medikamente waren 10 Tage lang vor der Studie und während der Studie konstant. Bei 8 Patienten war vor 16 Jahren oder länger eine Schockbehandlung durchgeführt worden.

4. 22 Allgemeine Befunde

Tab.24 zeigt bei wieviel der 15 Patienten der einzelne Befund am jeweiligen Untersuchungstag vorlag. 2 Patienten klagten bei den Voruntersuchungen über Schwindel. Mit zunehmender Clozapindosierung erhöhte sich diese Zahl bis auf 7 Patienten am 16. und 20. Tag. Insgesamt 12 verschiedene Patienten gaben das Symptom im Verlauf der Studie an. Unter Placebo bzw. Absetzen der Medikation verschwand es völlig.

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose WHO-ICD-Nr.	Krankheits- dauer	1 Dauer der neurolepti-	2 Gesamt- wirkungs- quantum	Therapie während der Studie		Schock- therapie	Dyskinesie Ausmaß
							Neuro-	Anti- leptikaparkinson- mittel		
1	m	36	295,0	6	6	74	+	+		m
2	m	42		13	12	269	+			m
3	m	32	295,1	11	5	170	+	+		s
4	m	50	295,3	9	8	110				m
5	f	54		17	17	815	+	+	E	s
6	m	57		21	16	628			E	m
7	f	59		20	18	594	+		E, I, C	m
8	m	60		19	16	583		+		m
9	m	48	295,6	12	12	557	+	+		s
10	m	49		23	16	988	+	+		m
11	m	53		36	17	1.013	+	+	E, I	m
12	f	54		27	17	824	+	+	E, I	m
13	m	54		18	16	421	+	+	E, I	m
14	m	55		28	18	532	+	+	E	m
15	m	57		36	16	729	+	+	E	m

1 = in Jahren

2 = Gesamtwir-
kungsquan-
tum nach
Haase (135)
in Gramm
(siehe S. 54)

Tab.24 Allgem. Befunde bei 15 Patienten

	Vorunter- suchungen		50 mg		100 mg		200 mg		Placebo		100 mg		-		
	Tag der Studie	-6 -2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30		34	37
1. Schwindel	2	2	4	1	4	3	6	7	7	2	-	-	1	-	-
2. Müdigkeit tagsüber	2	1	8	8	7	6	8	9	10	1	-	3	4	-	1
3. Schlaflosigkeit	2	2	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	1	2
4. Schwitzen	5	4	2	6	3	1	1	5	5	1	1	4	1	3	2
5. Speichelfluß	-	-	1	-	1	2	4	5	7	1	-	3	4	-	-
6. Mundtrockenheit	7	8	6	5	4	5	1	2	-	-	2	2	-	1	4
7. Appetitzunahme	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
8. Appetitverminderung	2	2	2	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	1
9. Übelkeit	-	-	1	1	1	-	1	1	7	1	-	-	-	-	-
10. Erbrechen	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
11. Diarrhoe	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12. Obstipation	-	-	-	-	2	2	3	2	2	2	-	-	2	-	-

Anzahl der Patienten bei denen das Symptom (1.-12.) am angegebenen Tag der Studie vorlag.

Das gleiche Verhalten zeigte sich noch deutlicher bei dem Symptom "Müdigkeit tagsüber", das ebenfalls von insgesamt 12 Patienten angegehen wurde.

Umgekehrt bildete sich die bei 2 Patienten bestehende Schlaflosigkeit unter Clozapin zurück, um nach dem Absetzen wieder aufzutreten.

5 bzw. 4 Patienten klagten bei den Voruntersuchungen (Tag -6 und -2) über vermehrtes Schwitzen. Die Häufigkeit dieses Symptoms schwankte während der Studie erheblich und läßt keine eindeutige Beziehung zur Clozapinmedikation erkennen. Speichelfluß wurde bei den Voruntersuchungen nicht angegeben; trat jedoch unter Clozapin bei 9 Patienten auf. Es kam zu einer Häufung mit zunehmender Dosis und einem Maximum am 20.Tag. Da dieses Symptom bei anderen Neuroleptika weit seltener vorkommt, waren die meisten Patienten anfangs irritiert und beunruhigt, obwohl es sich nach Absetzen prompt und vollständig zurückbildete. Eine ausgeprägte Hyper-salivation war für einen Patienten der Grund für die Verweigerung der Tabletteneinnahme gewesen (siehe 4.21).

Bei 8 Patienten bestand eine durch die Einnahme von anderen Neuroleptika verursachte Mundtrockenheit. Diese besserte sich dosisabhängig und war am 20. Tag bei allen Patienten verschwunden. Bei 4 dieser Patienten trat sogar eine Hyper-salivation auf.

2 Patienten berichteten über eine deutliche Appetitzunahme. Bei 2 anderen Patienten besserte sich ihre Appetitverminderung.

Übelkeit und Erbrechen wurden bei den Voruntersuchungen nicht angegeben. Unter Clozapin klagten insgesamt 9 Patienten über Übelkeit mit einer auffälligen Häufung am 20.Tag. Im Rahmen dieser Übelkeit kam es bei 3 Patienten zu jeweils einmaligem Erbrechen.

Eine Diarrhoe wurde während der Studie nur einmal von einem Patienten angegeben. Dagegen klagten unter Clozapin insgesamt 5 Patienten über Obstipation, die nach Absetzen wieder verschwand.

4. 23 Blutdruck und Pulsfrequenz (Tab.25)

Unter Clozapin kam es anfangs zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl im Liegen als auch im Stehen. Bei keinem Patienten senkte sich der Blutdruck jedoch um mehr als 30 mm Hg systolisch und 25 mm Hg diastolisch. Deutlich hypotone Werte traten nicht auf. Mit zunehmender Dosierung normalisierten sich die systolischen Werte im Liegen, während die im Stehen erniedrigt blieben. Dabei sank der systolische Blutdruck im Stehen unter den im Liegen. Dies zeigt eine verminderte orthostatische Belastbarkeit unter Clozapin. Die Pulsfrequenz im Stehen und im Liegen stieg dosisabhängig an. Bei mehreren Patienten kam es zu erheblichen Tachycardien bis zu 116 Pulsschlägen/Min. im Liegen und 140 Pulsschlägen/Min. im Stehen. Nach Absetzen normalisierte sich dies bei allen Patienten schnell und vollständig.

4. 24 Neurologische Befunde

Tab. 26 zeigt das Verhalten der geprüften Muskeldehnungsreflexe. Unter Clozapin kommt es mit zunehmender Dosis zu einer deutlichen Abschwächung mit einem Maximum am 16. und 20. Tag. Diese ist nach dem Absetzen voll reversibel.

Babinski- und orbicularis-oris-Reflex konnte während der Studie bei keinem Patienten ausgelöst werden. Bei 4 Patienten traten vermehrte Blinzelnreaktionen beim Glabella-Reflex auf. Dabei handelte es sich nur um Befunde die der Bewertung 1 (siehe Seite 52) entsprachen. Beim Vergleich der Zeitpunkte des Auftretens zeigt sich, daß während der Clozapinmedikation keine pathologischen Befunde zu erheben waren (Tab.26).

Vermehrtes Schwanken und Fallneigung beim Rombergversuch konnte bei insgesamt 12 Patienten festgestellt werden. Während bei den Voruntersuchungen nur bei 3 Patienten vermehrtes Schwanken vorlag, vermehrte sich Anzahl und Ausprägungsgrad mit zunehmender Clozapindosierung, um beim Absetzen wieder abzunehmen. In Tab.26 sind Anzahl und Aus-

Tab.25 Blutdruck (RR) und Pulsfrequenz, (Mittelwerte von 15 Patienten)

Tag der Studie	Vorunter- suchungen	50 mg			100 mg	200 mg	Placebo	100 mg	..
		2	4	6					
Tag der Studie	-6 -2				9 13	16 20	23 27	30 34	37 41
RR im Liegen	$\frac{130}{92} \frac{130}{90}$	$\frac{122}{79} \frac{124}{82} \frac{125}{83}$			$\frac{125}{84} \frac{124}{83}$	$\frac{126}{86} \frac{129}{87}$	$\frac{129}{84} \frac{124}{82}$	$\frac{121}{83} \frac{125}{90}$	$\frac{122}{83} \frac{121}{82}$
RR im Stehen	$\frac{131}{90} \frac{132}{88}$	$\frac{124}{84} \frac{125}{89} \frac{124}{90}$			$\frac{122}{90} \frac{118}{90}$	$\frac{110}{89} \frac{115}{91}$	$\frac{129}{91} \frac{126}{87}$	$\frac{128}{91} \frac{126}{92}$	$\frac{126}{90} \frac{124}{88}$
Puls im Liegen	80 78	89 94 87			96 92	101 99	81 79	91 93	82 83
Puls im Stehen	88 86	99 104 99			106 100	110 103	86 86	98 100	87 90

Tab.26 Neurologische Befunde bei 15 Patienten

Tag der Studie	Vorunter- suchungen	50 mg					100 mg					200 mg					Placebo					100 mg					-				
		-6	-2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30	34	37	41															
BSR	2.0	1.9	1.6	1.7	1.6	1.5	1.8	1.8	1.8	1.3	2.1	2.1	1.8	2.0	2.2	2.1															
RPR	1.7	1.6	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.8	2.0	1.7	1.6	1.8	2.0															
PSR	1.6	1.6	1.4	1.0	0.9	1.2	1.2	0.8	0.8	1.8	1.9	1.2	1.4	1.8	2.0																
Glabellareflex	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	3															
Rombergversuch	3	3	6	5	7	10	9	8	8	2	2	1	2	3	1	3															

Reflexe (BSR-RPR-PSR) : Mittelwerte der 3-stufigen Bewertungsskala (siehe S.51)
bei 15 Patienten

Glabellareflex : Anzahl der Patienten mit pathologischem Befund (siehe S.52)

Rombergversuch : Summe der Scores (siehe S.52) bei 15 Patienten

prägungsgrad als Summe der Einzelscores für jeden Tag zusammengefaßt.

4. 25 Webster-rating-scale

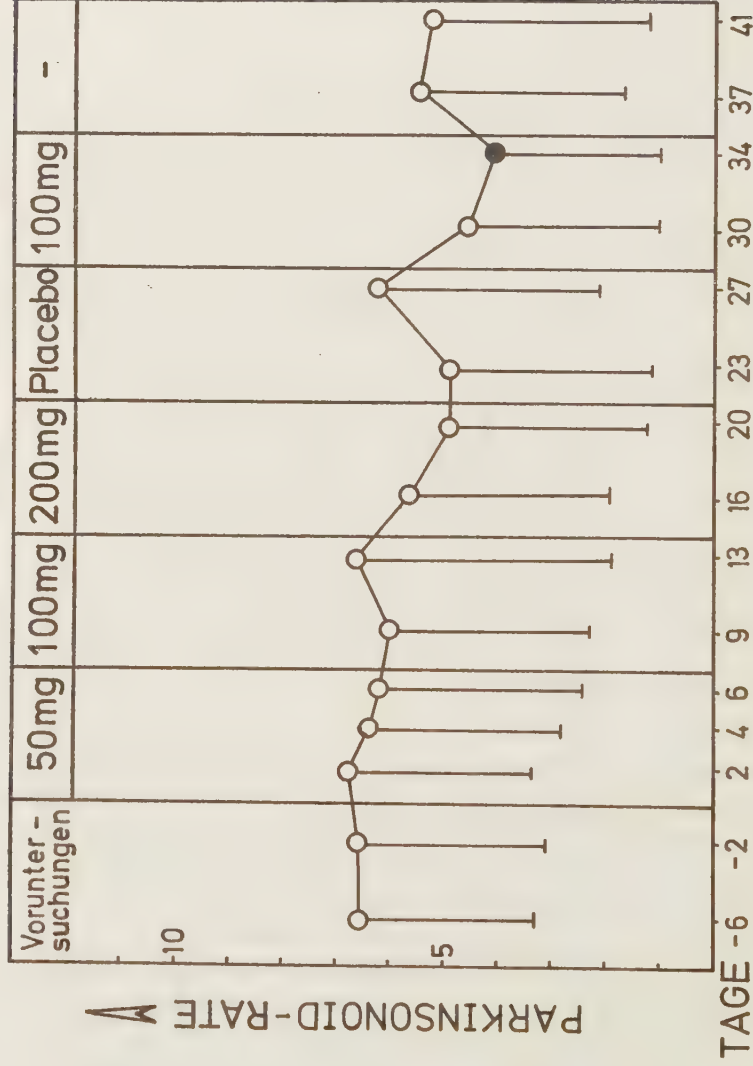
Zur quantitativen Erfassung eines Parkinson-Syndroms wurden bei jeder Untersuchung die Einzelscores (siehe Seite 57) der 10 Items dieser Scala zu einer Parkinsonoidrate zusammengezählt. Dabei war eine Bewertung zwischen 0 und 30 Punkten möglich. Zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen bestanden bei allen 15 Patienten pathologische Befunde. 3 Patienten hatten mittelschwer ausgeprägte (11-20 Punkte), 8 leichte (4-10 Punkte) und 4 nur minimale (1-3 Punkte) Symptome. Ein schweres Parkinsonsyndrom (21-30 Punkte) trat weder bei den Voruntersuchungen noch im Verlauf der Studie auf. Die Parkinsonoidraten wurden für jeden Untersuchungstag mit den Voruntersuchungen verglichen. Dabei läßt sich auf dem Signifikanzniveau von $2 \alpha = 0,05$ nur für den 34.Tag eine Abnahme der Parkinsonoidraten sichern (Abb.8). Wird jedoch das Symptom Rigor zur Bewertung nicht mit einbezogen, ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied (Tab.27).

4. 26 Simpson-rating-scale

4. 261 Rigor

Bei 5 Patienten trat während der Studie kein Rigor auf. Bei den übrigen 10 Patienten bestand dieser in allen Fällen bereits zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen. Jeder dieser Patienten bekam vor und während der Studie noch andere Neuroleptika als Clozapin. Zur Bewertung wurde eine Rigorrate als Summe der 7 Items der rating-scale (siehe Seite 57) gebildet (Bewertung 0-21 Punkte). Danach ließen sich bei den Voruntersuchungen 4 leichte (1-7 Punkte) und 6 mittelschwer ausgeprägte (8-14 Punkte) Fälle unterscheiden. Mit steigender Clozapindosierung kam es zu einer Abnahme der Rigoraten (Abb.9). Am 20. Tag ließ sich bei 5 Patienten kein Rigor mehr feststellen. Bei 5 Patienten bestand noch ein

CLOZAPIN (Tagesdosis)



Mittelwerte der Webster-rating-scale von 15 Patienten mit Standardabweichung
 Wilcoxon-Rangtest: Vergleich mit Voruntersuchungen, ● = $2\alpha \leq 0,05$

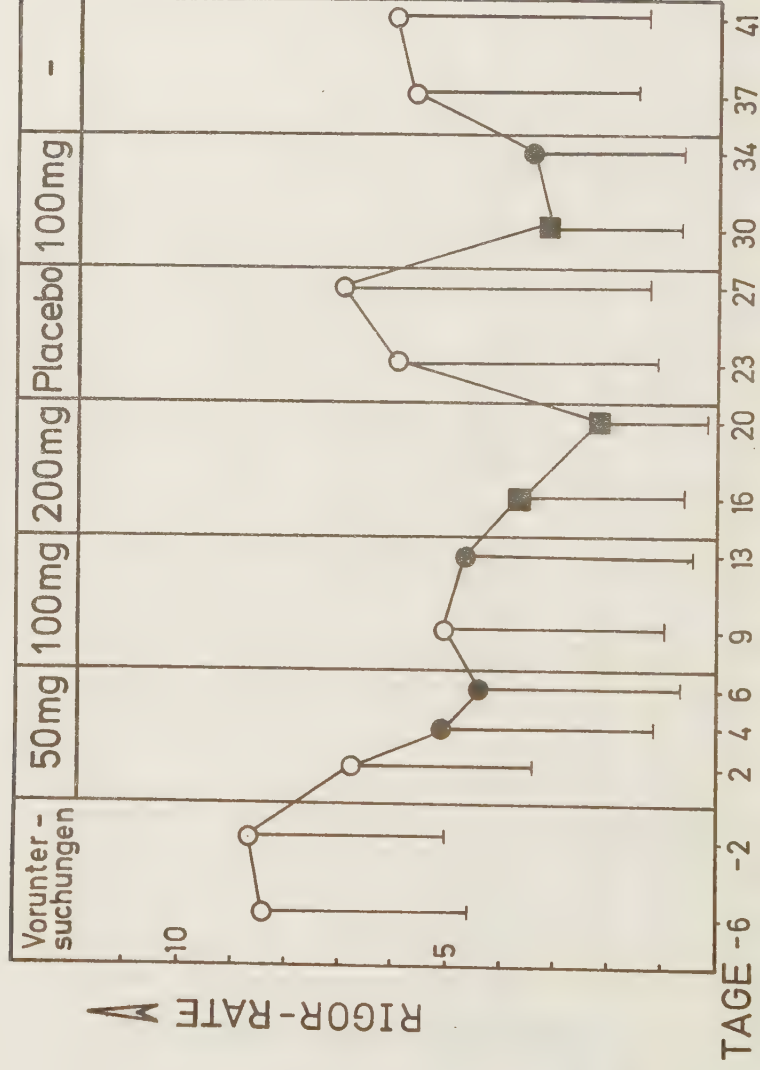
Tab. 27 Mittelwerte der Webster-rating-scale bei 15 Patienten

Tag der Studie	Vorunter- suchungen		50 mg		100 mg		200 mg		Placebo		100 mg		-		
	-6	-2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30	34	37	41
10 Items (mit Rigor)	6,66	6,67	6,87	6,33	6,13	5,93	6,71	5,50	4,77	4,90	6,40	4,69	4,20	5,66	5,40
9 Items (ohne Rigor)	5,93	5,94	5,93	4,93	5,60	5,42	6,14	5,07	4,61	4,32	5,80	4,50	4,13	5,33	5,13

Vergleich der Parkinsonoidraten (mit und ohne Rigor) von 15 Patienten an jedem Untersuchungs-
tag mit den Voruntersuchungen. Wilcoxon Rangtest : * = $2\alpha = 0,05$

Abb. 9

CLOZAPIN (Tagesdosis)



Mittelwerte der Rigorraten von 10 Patienten mit Standardabweichung Wilcoxon -Rangtest : Vergleich mit Voruntersuchungen, ● = $2\alpha \leq 0,05$

■ = $2\alpha \leq 0,01$

leichter Befund (1-7 Punkte). Unter Placebo bzw. nach Absetzen von Clozapin trat der Rigor bei 7 Patienten in annähernd der selben Ausprägung wie bei den Voruntersuchungen wieder auf. Bei 2 Patienten mit anfangs mittelschwerem Befund trat am 41.Tag sogar ein schwerer Befund (15-21 Punkte) auf. Ein Patient blieb ab dem 20. Tag symptomfrei.

4. 262 Tremor

Bei 14 Patienten wurde im Verlauf der Studie das Symptom Tremor registriert, das sich in allen Fällen als Ruhe- und/oder Haltungstremor manifestierte. Ein Intentionstremor bei der Prüfung der Zeigerversuche trat nicht auf. Zur Bewertung wurde in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Seite 56). Bei 5 Patienten ließ sich bereits während der Voruntersuchungen ein Tremor feststellen. Dabei handelte es sich in 3 Fällen um einen feinschlägigen und hochfrequenten Tremor leichter und inkonstanter Ausprägung. In 2 Fällen lag ein grobschlägiger und niederfrequenter Tremor mittlerer bzw. schwerer Ausprägung vor. Alle Patienten bekamen vor und während der Studie noch andere Neuroleptika als Clozapin. Diese beiden Tremorformen unterschieden sich nicht nur deutlich im Erscheinungsbild und Ausprägungsgrad, sondern auch hinsichtlich ihres Verhaltens während der Studie.

Bei den 3 Patienten mit feinschlägigem und hochfrequenten Tremor kam es während der Clozapinmedikation bis zum 20. Tag zu keiner Änderung des Befundes. Danach verschwand der Tremor unter Placebo bei allen 3 vollständig und trat nur bei einem Patienten unter erneuter Clozapinmedikation am 34. Tag wieder auf. Bei weiteren 9 Patienten kam es während der Studie ebenfalls zum Auftreten eines feinschlägigen und hochfrequenten Tremors. Tab.28 faßt alle 12 Patienten mit dieser Art Tremor zusammen und gibt für jeden Untersuchungstag an, bei wieviel Patienten das Symptom vorlag. Dabei zeigt sich eine deutliche Häufung während der Clozapinmedikation, die sich unter Placebo und nach dem Absetzen wieder zurückbildet. Bei allen Untersuchungen konnten nur leichte Befunde

Tab. 28 Tremor bei 14 Patienten

Vorunter- suchungen		50 mg	100 mg	200 mg	Placebo	100 mg	-
Tag der Studie	-6 -2	2 4 6	9 13	16 20	23 27	30 34	37 41
I feinschlägiger Tremor	3 3	7 7 8	6 4	4 8	2 1	3 5	2 2
II grobschlägiger Tremor							
Pat.Nr. 5	2 2	2 2 1	2 1	0 0	1 3	0 0	1 2
Pat.Nr. 6	3 3	3 2 1	1 1	0 0	1 2	0 1	2 3

I feinschlägiger Tremor : Anzahl der Patienten mit hochfrequentem und feinschlägigem Tremor am angegebenen Tag der Studie (insgesamt 12 Pat.)

II grobschlägiger Tremor : Ausprägungsgrad des niederfrequenten und grobschlägigen Tremors am angegebenen Tag der Studie (1=leicht, 2=mittel, 3=schwer; genaue Bewertung siehe S.52)

erhoben werden. Der Tremor war stets hochfrequent ($> 15 \times / \text{sec.}$) und feinschlägig (Amplitude kleiner als 1,0 cm). Ein ganz anderes Verhalten zeigte der niederfrequente (3-9x/sec.) und grobschlägige (Amplitude größer als 3 cm) Tremor, der bei 2 Patienten (Pat.Nr.5 und 6) zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen in mittelschwer und schwer ausgeprägter Form vorlag. Tab.28 zeigt die Ausprägungsgrade des Tremors dieser beiden Patienten. Unter Clozapin kommt es zu einer dosisabhängigen Abnahme des Ausprägungsgrades. Dabei wird die Amplitude des Tremors kleiner, während seine Frequenz gleich bleibt. Am 16. und 20. Tag ließ sich bei beiden Patienten kein Tremor mehr feststellen. Unter Placebo und nach Absetzen tritt der Tremor in seinem ursprünglichen Ausprägungsgrad und Erscheinungsbild wieder auf. Bei anderen Patienten kam diese Art von Tremor während der Studie nicht vor.

4. 27 Handschriftenproben

Die Patienten mußten bei jeder Untersuchung einen vierzeiligen Kinderreim (Tab.14) unter standardisierten Bedingungen (135) mindestens dreimal abschreiben. Zur Auswertung wurde planimetrisch die beschriebene Fläche des 2. Verses ermittelt. Tab.29 zeigt für jeden Untersuchungstag den Mittelwert dieser Flächen bei 15 Patienten. Mittels Wilcoxon-Rang-Test ist für keinen Untersuchungstag ein Unterschied gegenüber den Voruntersuchungen zu sichern. Bei 2 Patienten kommt es unter Clozapin jedoch zu einer deutlichen Vergrößerung der beschriebenen Fläche, die sich unter Placebo und nach Absetzen wieder zurückbildet (Tab.29). Auffälligerweise handelt es sich um dieselben Patienten, bei denen ein niederfrequenter und grobschlägiger Tremor vorlag (siehe 4.262). Daher bestand auch bei beiden Patienten ein besonders zitteriges Schriftbild, das sich parallel zur Abnahme des Tremors und zur Vergrößerung der Schrift besserte.

4. 28 Dyskinesien

4. 281 Dyskinesien im Kopfbereich

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen ließen sich bei allen

Tab. 29 Handschriftenproben :

I = Mittelwerte der beschriebenen Flächen von 15 Patienten (in cm^2)

II = Einzelwerte der beschriebenen Fläche bei Patient Nr. 5 und 6 (in cm^2)

Tag der Studie	Vorunter- suchungen	50 mg			100 mg			200 mg			Placebo			100 mg			-		
		-6	-2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30	34	37	41			
I	Mittel- werte	38,06	37,94	36,27	37,71	39,12	40,86	41,22	38,76	41,52	39,08	38,40	37,47	37,18	35,34	36,36			
II	Pat.Nr.5	28,21	28,35	42,13	35,20	33,70	42,90	31,32	37,45	40,88	36,00	26,77	39,05	32,81	26,53	29,18			
	Pat.Nr.6	60,07	62,11	100,2	69,44	85,63	102,4	71,40	90,45	96,01	82,35	79,30	90,17	93,00	63,72	63,80			

Vergleich der beschriebenen Flächen von 15 Patienten an den Tagen 2 - 41 mit den Voruntersuchungen (Wilcoxon - Rangtest) : keine signifikanten Unterschiede bei $2\alpha = 0,05$ (alle Werte $< c = 1,96$)

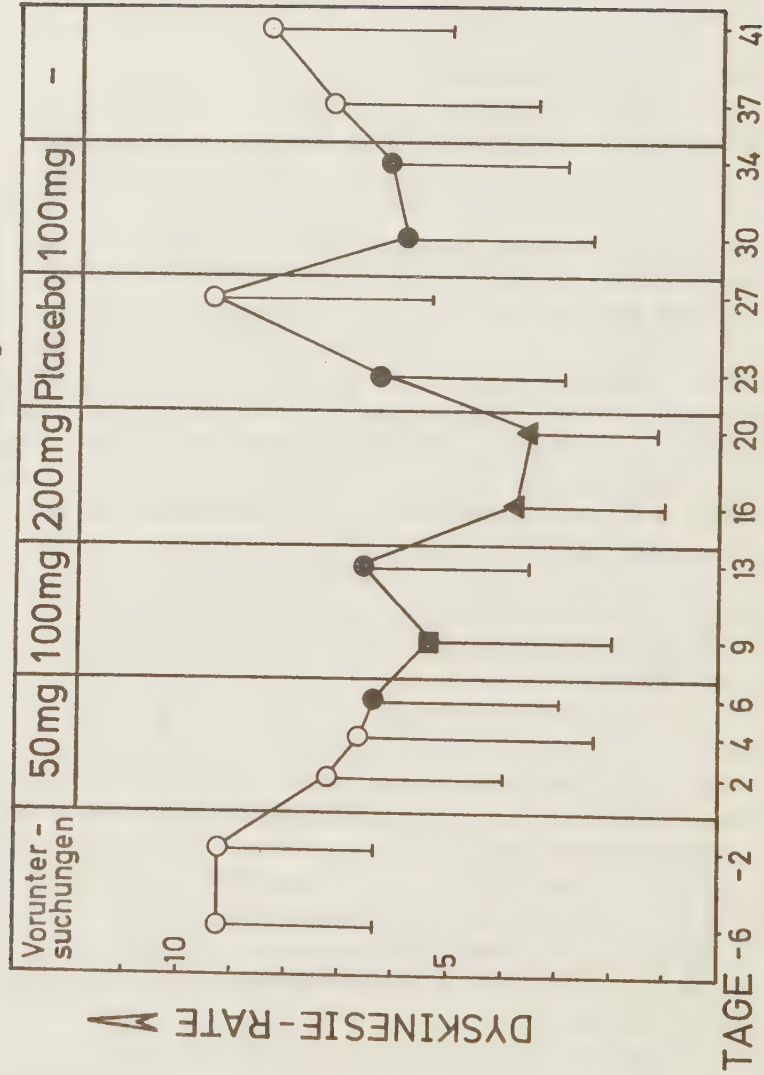
Patienten Dyskinesien im Kopfbereich feststellen. Besonders betroffen waren periorale, Zungen- und Kaumuskulatur. 10 verschiedene Bewegungsformen wurden erfaßt (Tab.15) und mit 3 Schweregraden bewertet (siehe Seite 56). In allen Fällen lagen mehrere Bewegungsformen gleichzeitig vor. Entsprechend der am schwersten bewerteten Einzelbewegung bestanden während der Voruntersuchungen bei 3 Patienten schwere und bei 12 Patienten mittelschwer ausgeprägte Dyskinesien. Zur Auswertung wurden bei jedem Patienten die 10 Einzelbewertungen an einem Untersuchungstag zu einer Dyskinesierate zusammengezählt. Die Dyskinesieraten während der Studie wurden mit denen der Voruntersuchungen verglichen (Abb.10). Dabei zeigte sich eine Abnahme der Dyskinesieraten mit steigender Clozapindosierung. Am 20. Tag ließen sich bei 3 Patienten keine Dyskinesien im Kopfbereich mehr feststellen. Bei 11 Patienten lagen nur noch leichte und bei 1 Patienten mit anfangs schweren Dyskinesien noch mittelschwere Einzelbewegungen vor. Unter Placebo und nach Absetzen von Clozapin kam es in allen Fällen zum Wiederauftreten bzw. zur Zunahme der Dyskinesien. Der Dyskinesieschweregrad erreichte bei allen Patienten bereits nach wenigen Tagen wieder das ursprüngliche Ausmaß (27. und 41.Tag)

Die Art der Bewegungsformen änderte sich während der Studie nicht. Bewegungsformen, die unter Clozapin verschwunden waren, traten unter Placebo bzw. nach dem Absetzen in derselben Art wieder auf. Bei einigen Patienten traten jedoch bei Abnahme der Dyskinesien manche leicht ausgeprägten Bewegungsformen wie z.B. "Schmatzen" oder "Öffnen und Schließen des Mundes" neu hinzu, da diese vorher durch Dyskinesien schwerer Ausprägung z.B. "Wälzbewegungen oder Vorstrecken der Zunge" maskiert waren.

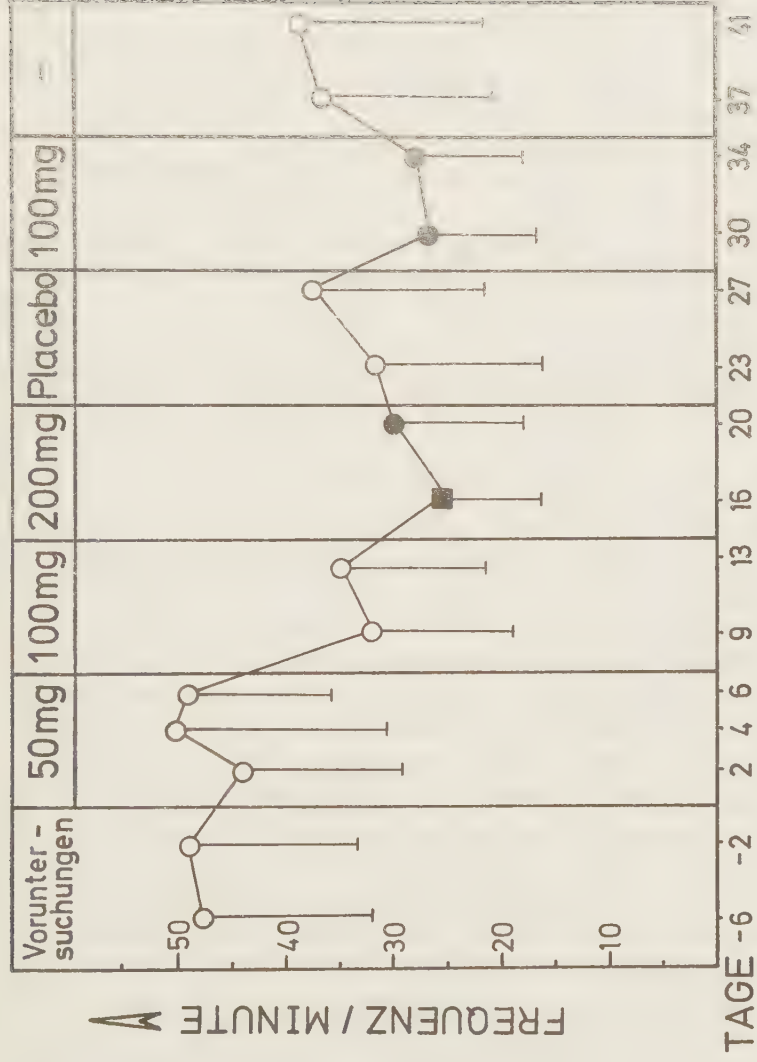
Bei 10 Patienten bestanden derart regelmäßig wiederkehrende Einzelbewegungen, daß eine Zählung der Frequenz/Minute möglich war. Dazu wurde stets die gleiche Einzelbewegung bewertet. Bei 4 Patienten zeigten die an verschiedenen Tagen gemessenen Frequenzen eine erhebliche Variationsbreite. Bei den

Abb. 10

CLOZAPIN (Tagesdosis)



Mittelwerte der Dyskinesieraten von 15 Patienten mit Dyskinesien im Kopf -
bereich. Wilcoxon - Rangtest: Vergleich: Voruntersuchungen, ● = $2\alpha = 0,05$



Mittelwerte der Dyskinesiefrequenzen bei 15 Patienten

Wilcoxon - Rangtest : Vergleich mit Voruntersuchungen, $\bullet = 2\alpha = 0,05$

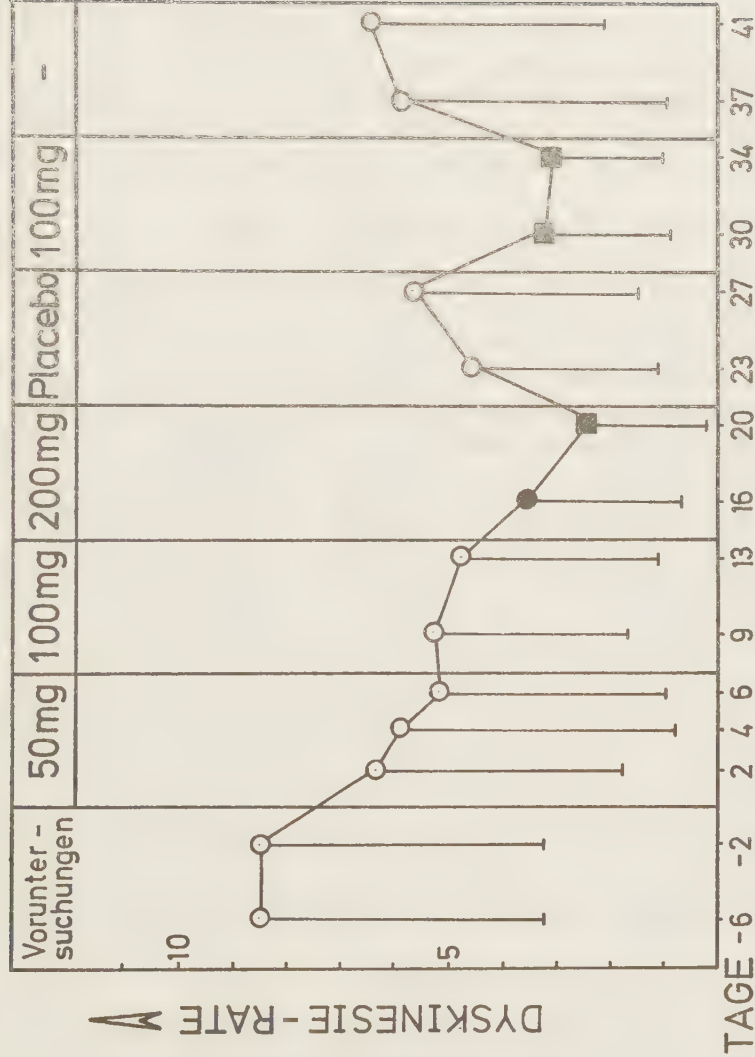
$\blacksquare = 2\alpha = 0,01$

anderen 6 fiel auf, daß die Frequenzen der Einzelbewegungen, solange diese in schwer oder mittelschwer ausgeprägter Form vorlagen, nur wenig um einen für den Patienten typischen Wert schwankten. Bei 2 Patienten war dies auch noch der Fall, als die Einzelsymptome nur mehr eine leichte Ausprägung zeigten. Bei allen anderen jedoch ging die Frequenz dann deutlich zurück. Abb.11 zeigt die Mittelwerte der Frequenzen von allen 10 Patienten an den verschiedenen Untersuchungstagen. Mit steigender Clozapindosierung kommt es zu einem Frequenzrückgang. Am 16., 20., 30. und 34. Tag läßt sich eine signifikante Abnahme gegenüber den Voruntersuchungen sichern. Unter Placebo und nach dem Absetzen nimmt die Frequenz wieder zu.

4. 282 Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten

Diese traten bei insgesamt 12 Patienten auf und bestanden in allen Fällen bereits zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen. 18 Einzelbewegungen (Tab.15 und 16) wurden erfaßt und mit 3 Schweregraden bewertet (siehe Seite 56). Die beiden Bewegungsformen "Myoklonien am Rumpf" und "Myoklonien im Halsbereich" kamen nicht vor. Entsprechend der schwersten Einzelbewegung hatten bei den Voruntersuchungen 2 Patienten schwer, 8 mittelschwer und 2 leicht ausgeprägte Dyskinesien. Zur Auswertung wurden wiederum alle Einzelbewertungen an einem Untersuchungstag zu einer Dyskinesierate zusammengezählt und mit den Voruntersuchungen verglichen (Abb.12). Dabei zeigte sich unter Clozapin ebenso wie bei den Dyskinesien im Kopfbereich (siehe 4.281) eine dosisabhängige Abnahme der Dyskinesierate. Am 20. Tag lagen bei 5 Patienten noch leicht ausgeprägte und bei 2 Patienten mit anfangs schwerem Befund noch mittelschwer ausgeprägte Dyskinesien vor. Bei 5 Patienten ließen sich keine Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten mehr feststellen. Unter Placebo und nach dem Absetzen traten bei allen Patienten wieder Dyskinesien auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied gegenüber den Voruntersuchungen mehr gesichert werden.

CLOZAPIN (Tagesdosis)



Mittelwerte der Dyskinesieraten von 12 Patienten mit Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten. Wilcoxon - Rangtest: Vergleich mit Voruntersuchungen,

● = $2\alpha = 0,05$ ■ = $2\alpha = 0,01$

Bei 5 Patienten war es möglich eine Zählung der Dyskinesiefrequenz/Minute durchzuführen. Während der Studie läßt sich keine signifikante Änderung der Frequenzen sichern. Auch der Schweregrad der Dyskinesien zeigt keinen Einfluß. Die Frequenzen bewegen sich bei jedem Patienten in einem bestimmten Bereich. Dabei ist jedoch die Variationsbreite und die Streuung von Patient zu Patient sehr unterschiedlich (Tab. 30).

4. 283 Akathisie und akathisieähnliche Unruhe

2 Patienten litten zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen an einer Akathisie, die bei einem mittelschwer und bei dem anderen leicht ausgeprägt war, (Bewertung siehe Seite 56). Bei beiden war dies schon seit mehreren Monaten bekannt. Genaue Dauer und Manifestationszeitpunkt waren jedoch nicht festzustellen. Während der Studie kam es bei beiden Patienten zu Schwankungen des Ausprägungsgrades (Tab.31). Es trat während der Clozapinmedikation jedoch keine eindeutige Besserung oder Verschlechterung des Befundes auf. Eine häufig wechselnde Ausprägung des Befundes war den behandelnden Ärzten überdies seit längerem bei beiden Patienten aufgefallen. Bei anderen Patienten konnte während der Studie keine Akathisie festgestellt werden.

4 Patienten zeigte bei den Voruntersuchungen eine akathisieähnliche Unruhe. Diese bildete sich unter Clozapin zurück und war bei allen Patienten am 16. und 20. Tag verschwunden (Tab.31). Unter Placebo kam es bei 3 Patienten, nach dem Absetzen bei 2 Patienten zum Wiederauftreten des Symptoms. Bei 2 weiteren Patienten wurde das Symptom in der leichteren Ausprägung nur an jeweils einem Untersuchungstag festgestellt.

4. 284 (Atmungsstörungen (Tab.31)

Bei 4 Patienten bestanden während der Voruntersuchungen deutliche Unregelmäßigkeiten von Atemfrequenz und Atemtiefe. Die Patienten fühlten sich dadurch nicht beeinträchtigt. Nur ein Patient hatte bemerkt, daß er "gelegentlich etwas schwerer atme". Unter Clozapin verschwanden diese Störungen völlig und traten außer bei einem Patienten unter Placebo

Tab. 30 Dyskinesiefrequenz/Minute bei 5 Patienten mit Dyskinesien an Rumpf und Extremitäten.

Patient Nr.	8	9	10	12	15
Mittelwert	23,1	68,7	22,5	46,4	41,2
Variationsbreite	18-28	42-96	21-24	39-68	32-56
Standardabweichung	+3,9	+17,8	+1,5	+22,4	+7,5

Vergleich der Dyskinesiefrequenzen von 5 Patienten an allen Untersuchungstagen der Studie (Tag 2-41) mit den Voruntersuchungen (Tag -6 und -2) :
keine signifikanten Unterschiede bei $2\alpha = 0,05$ (Wilcoxon - Rangtest) alle Werte
 $< c = 1,96$

Tab.31 Akathisie , akathisieähnliche Unruhe und Atmungsstörungen

Vorunter- suchungen		50 mg		100 mg		200 mg		placebo		100 mg		-			
Tag der Studie	-6 -2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30	34	37	41	
I Akathisie (2 Pat.)															
Pat.Nr. 12	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	
Pat.Nr. 15	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	1	2	
II akathisieähnliche Unruhe (6 Pat.)															
	6	7	5	4	2	1	1	0	0	2	3	0	0	1	2
III Atmungsstörungen (4 Pat.)															
	4	4	2	2	3	1	2	0	0	3	3	1	2	2	3

I Akathisie : Schweregrad am angegebenen Tag der Studie (Bewertung siehe S.56)

II akathisieähnliche Unruhe : Summe der Bewertungsscores von allen Patienten am angegebenen Tag der Studie (Bewertung siehe S.56)

III Atmungsstörungen : Anzahl der Patienten, bei denen das Symptom am angegebenen Tag der Studie vorlag.

und nach dem Absetzen wieder auf. Dabei klagte 1 Patient am 23. Tag über ein Gefühl der Luftnot.

4. 285 Provokationen

Bei insgesamt 13 Patienten ließ sich im Verlauf der Studie durch Drehbewegungen sowohl der Hände als auch der Füße eine deutliche Verstärkung der Dyskinesien im Kopfbereich erreichen. Dieses Phänomen fand sich bei den Voruntersuchungen in 11 Fällen. Bei 2 dieser Patienten kam es gleichzeitig zu einer deutlichen Frequenzerhöhung der oralen Dyskinesien. Unter Clozapin nahm die dyskinesieverstärkende Wirkung der Provokationsübungen ab, (Tab.32). Bei 1 Patienten, der am 20. Tag in Ruhe keine Dyskinesien mehr zeigte, ließen sich jedoch noch Dyskinesien leichter Ausprägung provozieren. Unter Placebo und nach dem Absetzen nahm die Provozierbarkeit wieder zu.

5 Patienten zeigten bei den Voruntersuchungen eine Verstärkung der Dyskinesien im Extremitätenbereich, wenn sie eine rhythmische Schnutenbildung der Lippen durchführten. Dieses Phänomen verschwand unter Clozapin und trat nach dem Absetzen nur noch bei einem Patienten wieder auf (Tab.32).

Eine Abschwächung der Dyskinesien während der Provokationsversuche wurde nicht beobachtet.

4. 286 Psychische Einflüsse

Zur Bewertung des Einflusses von Konzentrationsleistungen wurde jeder Patient während der Ausführung der Handschriftenprobe beobachtet. Während der Voruntersuchungen zeigten 10 Patienten dabei eine Verstärkung ihrer Dyskinesien. Bei einem Patient erhöhte sich gleichzeitig die Frequenz seiner oralen Dyskinesien um annähernd das Doppelte. Unter Clozapin verschwand dieser Konzentrationseinfluß weitgehend, um nach dem Absetzen wieder aufzutreten (Tab.33). Bei 2 Patienten führten Konzentrationsleistungen zu einer Abnahme der Dyskinesien (Tab.33). Bei 1 Patienten wurden während der Studie sowohl Abnahme, Zunahme und "kein Einfluß" registriert.

Tab.32 Provokationen

Anzahl der Patienten mit erfolgreichem Provokationsversuch

Tag der Studie	Vorunter- suchungen	50 mg			100 mg			200 mg			Placebo			100 mg			-		
		-6	-2	2	4	6	9	13	16	20	23	27	30	34	37	41			
Hand ➤ Mund	10 10			9	9	10	7	6	5	5	9	11	7	8	8	11			
Fuß ➤ Mund	12 11			12	9	9	8	7	5	4	9	9	5	9	9	12			
Mund ➤ Hand+Fuß	4 5			1	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	1			

Ausführung und Bewertung der Provokationsversuche siehe S.56

6 Patienten hatten ihre Dyskinesien bemerkt. Allerdings waren ihnen nur die schwersten Einzelbewegungen - meist orale Dyskinesieformen - aufgefallen. 2 von diesen Patienten fühlten sich auch durch die Dyskinesien beeinträchtigt. Da es mit zunehmender Clozapindosierung zu einer Besserung vor allem der stärker ausgeprägten Bewegungsstörungen kam, nahm die Zahl der Patienten, die ihre Dyskinesien noch bemerkten, rasch ab, (Tab.33). Schon am 4.Tag der Studie gab kein Patient mehr an, daß er sich durch Dyskinesien beeinträchtigt fühle.

3 Patienten konnten ihre Dyskinesien auf Aufforderung für kurze Zeit teilweise unterdrücken. Mit zunehmender Besserung war Ihnen dies jedoch nicht mehr möglich (Tab.33).

Tab.33Psychische Einflüsse

Anzahl der Patienten mit Beeinflussung

	Vorunter- suchungen	50 mg	100 mg	200 mg	Placebo	100 mg	--
Tag der Studie	-6 -2	2 4 6	9 13	16 20	23 27	30 34	37 41
Konzentrationseinfluß							
Dyskinesiezunahme	10 10	7 5 5	5 7	5 2	3 4	2 4	5 8
Dyskinesieabnahme	2 2	1 1 1	2 1	1 1	1 2	1 1	2 1
Dyskinesien bemerkt durch Dyskinesien beeinträchtigt	6 6 2 2	6 6 3 1 - -	3 3 - -	1 1 - -	1 1 - -	1 1 - -	1 2 - 1
Dyskinesien unterdrückbar	3 3	1 1 1	- -	- -	- -	- -	- -

Bewertungen der psychischen Einflüsse siehe S. 61

4. 3 Chorea Huntington

2 Patienten mit Chorea Huntington wurden mit Clozapin behandelt (Therapie-Schema siehe 3.2).

1. Patient: Weiblich. Alter 59 Jahre. Dauer der neurologischen Symptome: 11 Jahre. 1 Schwester ebenfalls erkrankt. Konstante Chorea mäßiger Ausprägung mit Athetose und Rigor. Erhebliche Demenz. Völlig unselbstständig. Bisherige Therapie: Haloperidol und Akineton.

2. Patient: Männlich. Alter 38 Jahre. Dauer der neurologischen Symptome: 5 Jahre. Vater ebenfalls erkrankt. Konstante Chorea schwerer Ausprägung mit muskulärer Hypotonie. Leichte Demenz. Noch weitgehend selbstständig. Bisherige Therapie: Haloperidol.

Bei Patient Nr. 1 kam es am 11. Tag der Behandlung zu einer Temperaturerhöhung auf 38,2°C (rektal). Da sich die Temperatur weiter erhöhte (12.Tag: 38,9°C; 13.Tag: 39,3°C) wurde die Clozapinmedikation am 13.Tag abgebrochen. Nach 2 Tagen hatte sich die Temperaturerhöhung wieder zurückgebildet (15. Tag: 37,5°C). Klinisch bestanden keine Hinweise für einen Infekt. Laborwerte vom 13.Tag: BKS 19/35, Leukos 8.900. Die Ergebnisse der Untersuchungen bis zum 13. Tag sind aufgeführt.

Allgemeine Befunde:

Patient Nr. 1 klagte während der Clozapinmedikation an allen Untersuchungstagen über starke Müdigkeit. Bei Patient Nr.2 trat am 23. Tag ein ganz erheblicher Speichelfluß auf, der sich nach 5 mg Akineton i.v. innerhalb von wenigen Minuten völlig zurückbildete und trotz unveränderter Clozapinmedikation nicht wieder erschien.

Blutdruck und Pulsfrequenz:

Bei beiden Patienten kam es unter Clozapin zu einem Abfall vor allem des systolischen Blutdrucks um 20-30 mm Hg und

zu einem Anstieg der Pulsfrequenz auf über 90/min im Liegen und über 100/min im Stehen.

Neurologische Befunde:

Die Muskeldehnungsreflexe waren besonders bei Patient Nr. 2 wegen der ständig einschließenden Bewegungsimpulse schwierig zu beurteilen. Bei beiden Patienten konnte jedoch keine eindeutige Änderung der Reflexlebhaftigkeit festgestellt werden.

Pathologische Reflexe traten nicht auf.

Bei beiden Patienten war der Romberg-Versuch nicht durchführbar, da sie nicht in der Rombergstellung verharren konnten. Dies änderte sich nicht während der Clozapinmedikation.

Webster-rating-scale:

Tab.34 gibt die Summe der Einzelscores dieser Skala für jeden Untersuchungstag an. Dabei zeigte sich unter Clozapin bei beiden Patienten keine wesentliche Änderung.

Rigor:

Bei Patient Nr.1 bestand zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen ein mittelstark ausgeprägter Rigor. Die Summe der 7 Items der rating-scale zeigt eine leichte Abnahme unter Clozapin (Tab.34). Bei Patient Nr.2 lag bei allen Untersuchungen kein Rigor sondern eine deutliche Hypotonie der Muskulatur vor.

Tremor:

Dieses Symptom trat bei beiden Patienten weder vor noch während der Medikation auf.

Handschriftenproben:

Patient Nr. 1 war völlig unfähig zu schreiben. Patient Nr.2 konnte nur mit großer Mühe seinen Namen schreiben. Er schrieb diesen bei jeder Untersuchung fünfmal. Bei der Auswertung nach Haase (135) zeigte sich während der Medikation keine Änderung in Schriftbild und beschriebener Fläche.

Tab.34 Webster-rating-scale und Rigorrate nach Simpson bei 2 Patienten mit
Chorea Huntington

Vorunter- suchungen		50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Tag der Studie	-6 -2	2 6	9 13	16 20	23 27
I Webster-rating-scale					
Patient Nr. 1	16 16	16 17	16 15		
Patient Nr. 2	5 4	5 6	5 5	4 5	3 4
II Rigorrate					
Patient Nr. 1	11 12	12 10	9 7		

Hyperkinesen:

Zur quantitativen Erfassung der Hyperkinesen wurden die für Patienten mit Spätdyskinesien zusammengestellten Fragebögen (siehe Seite 56) verwandt. Da die Hyperkinesen bei beiden Patienten im Sitzen deutlich schwächer ausgeprägt waren, wurde im Stehen bewertet. Tab.35 zeigt die Dyskinesieraten für Dyskinesien im Kopfbereich, sowie an Rumpf und Extremitäten. Dabei zeigt sich unter Clozapin keine wesentliche Änderung. Eine Zählung der Dyskinesiefrequenz wie bei den Patienten mit Spätdyskinesien war nicht möglich, da es sich um Hyperkinesen mit ständig wechselnder Erscheinungsform handelte.

Akathisie, akathisieähnliche Unruhe und Atmungsstörungen traten nicht auf.

Die Provokationsübungen zeigten bei beiden Patienten keinen Einfluß auf die Ausprägung der Hyperkinesen.

Psychische Einflüsse:

Eine Abhängigkeit der Hyperkinesen von Konzentrationsleistungen trat nicht auf.

Beide Patienten hatten ihre Hyperkinesen bemerkt. Eine subjektive Besserung oder Verschlechterung gaben sie während der Clozapinmedikation nicht an.

Beide Patienten konnten ihre Hyperkinesen auf Aufforderung kurzfristig teilweise unterdrücken. Diese Fähigkeit blieb während der Medikation unverändert.

Geschicklichkeitsversuche (siehe 3.2):

Die Ergebnisse beziehen sich nur auf Patient Nr.2, da Patient Nr. 1 nicht in der Lage war, die Versuche auszuführen.

Steckbrett:

Abb.13 zeigt die Mittelwerte der an jedem Untersuchungstag ausgeführten 5 Versuche. Beim Vergleich aller Einzelwerte mittels Friedman-Test läßt sich auf dem Signifikanzniveau

Tab.35 Dyskinesieraten bei 2 Patienten mit Chorea Huntington

Voruntersuchungen		50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Tag der Studie	-6 -2	2 6	9 13	16 20	23 27
I Dyskinesien im Kopfbereich					
Patient Nr. 1	3 4	4 4	3 4		
Patient Nr. 2	9 9	8 6	8 8	9 5	8 7
II Dyskinesien an Rumpf + Extremitäten					
Patient Nr. 1	14 14	14 14	14 11		
Patient Nr. 2	36 35	34 36	34 32	35 32	30 32

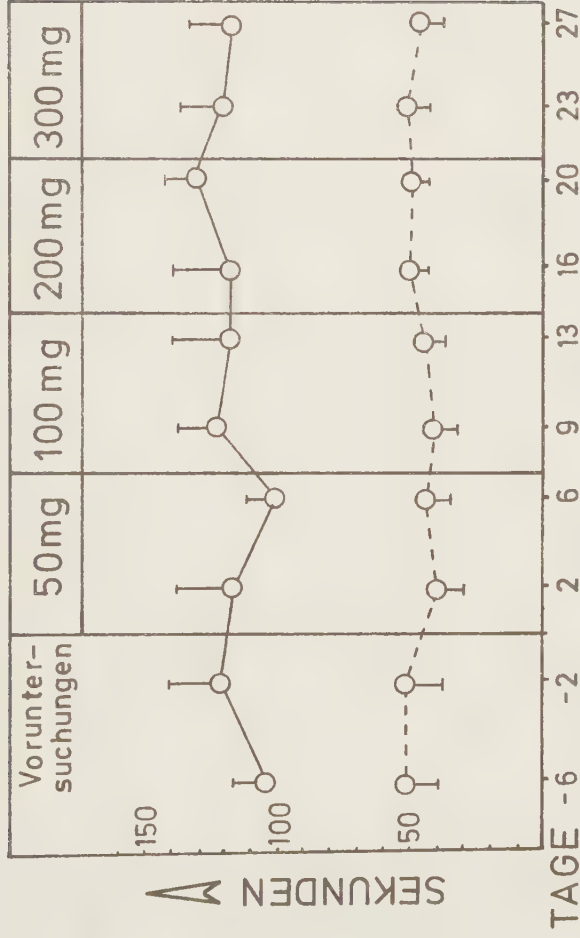
von $\alpha = 0,05$ weder für "raus" noch für "rein" ein Unterschied zwischen den Untersuchungstagen sichern.

Knopfleiste:

Hier läßt sich ebenfalls weder für "auf" noch "zu" ein Unterschied sichern, (Abb 14).

Abb.13

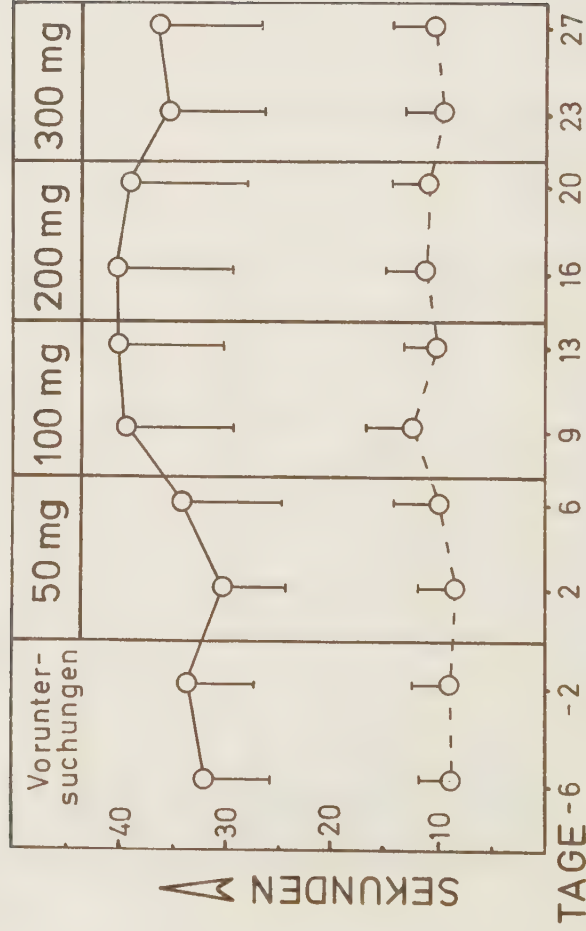
CLOZAPIN (Tagesdosis)



Steckbrett: Mittelwerte von 5 Versuchen, „raus“ = $\bigcirc$ --- $\bigcirc$, „rein“ = $\bigcirc$ --- $\bigcirc$,
 Friedman - Test : $\chi^2(\text{raus}) = 11,588$, $\chi^2(\text{rein}) = 14,782$, $\chi^2(9; 0,05) = 16,919$

Abb.14

CLOZAPIN (Tagesdosis)



Knopfleiste: Mittelwerte von 5 Versuchen, „auf“ = O---O, „zu“ = O—O,
 Friedman - Test: $\chi^2(\text{auf}) = 9,151$, $\chi^2(\text{zu}) = 15,223$, $\chi^2(9; 0,05) = 16,919$

5. Diskussion

5. 1 Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Untersuchungen

Die Untersuchung wurde als cross-over Studie in Einfach-blindanordnung durchgeführt. Dabei dient jeder Patient als seine eigene Kontrolle im Clozapin-Placebo-Vergleich. Da die Spätdyskinesie ein chronisches Krankheitsbild darstellt, ist dieses Verfahren zulässig (19). Gleichzeitig wurde der Einfluß verschiedener Dosierungen geprüft.

Die Patienten der Studie wurden aus der Gesamtheit der Dyskinesiepatienten in der Patientenpopulation selektioniert. Um sogenannte "spontane Dyskinesien"(siehe 1.17), die besonders in hohem Alter gehäuft auftreten, weitgehend auszuschließen, wurden nur Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren ausgewählt. Da es im Ausprägungsgrad der Spätdyskinesie zu kurzfristigen Schwankungen kommen kann, wurden nur Patienten mit bei den Voruntersuchungen konstanten Dyskinesien mittleren und schweren Ausmaßes in die Studie aufgenommen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß während der Untersuchung spontane Besserungen oder Verschlechterungen aufgetreten sind. Die hohe Zahl von 7 vorzeitigen Abbrüchen bei 22 Patienten führt möglicherweise zu einer einseitigen Verzerrung der Ergebnisse. Da der Abbruch bei 3 Patienten hauptsächlich auf die therapeutisch unerwünschten Wirkungen des Clozapins zurückzuführen war, würden sich wohl vor allem die betreffenden Ergebnisse der Clozapinnebenwirkungen verändern, wenn die Abbrecher bei der Auswertung berücksichtigt worden wären (siehe 4.21).

Der größere Teil der Patienten erhielt während der Studie noch andere Medikamente, vor allem Neuroleptika (siehe 4.21). Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, diese abzusetzen. Jede zusätzliche Medikation war 10 Tage vor und während der Studie konstant. Ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne zusätzliche Medikation, insbesondere neuroleptische, ist bei keinem der Ergebnisse zu erkennen. Eine statistische

Auswertung ist bei den kleinen Zahlen jedoch nicht möglich. Daher kann über die gegenseitige Beeinflussung von Clozapin und anderen Medikamenten nichts sicheres ausgesagt werden. Da der Einfluß verschiedener Dosierungen, sowie einer 7-tägigen Placeboperiode geprüft wurde, muß der Metabolismus und vor allem Abbau und Ausscheidung von Clozapin berücksichtigt werden. Während der Serumspegel nach einmaliger Gabe innerhalb weniger Stunden abfällt, ist beim Menschen über Kumulation und Clozapin Gehalt einzelner Organe nichts bekannt. Bei der Maus sinkt der Gehalt des Gehirns nach einmaliger Gabe fast ebenso schnell wie der Serumspegel. Schon allein aufgrund eines völlig verschiedenen Metabolismus lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen (109).

Die zur Bewertung herangezogenen rating-scales (siehe 3.1) beinhalten zum Teil Items deren Beurteilung mehr oder weniger subjektiv beeinflusst ist. Ausführliche Untersuchungen zeigten beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Bewerter in einigen Fällen eine nur mäßige Korrelation der Absolutwerte, während die relative Verteilung in hohem Maße übereinstimmte (250,251). Zum Vergleich der an den verschiedenen Untersuchungstagen ermittelten scores wurde der verteilungsfreie Wilcoxon-Test gewählt, der zwar alle Verteilungsunterschiede prüft, jedoch ebenfalls viel besser auf Unterschiede der Lage- (relative Verteilung) als der Variabilitätsparameter anspricht (157).

5. 2 Vergleich mit anderen Untersuchungen

Die bei der Voruntersuchung gefundenen Werte über die Häufigkeit der Spätdyskinesie und den Einfluß verschiedener Dispositionsfaktoren, stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (siehe 1.12 und 1.14). Auch die unter Clozapin aufgetretenen therapeutisch unerwünschten Wirkungen entsprechen den von anderen Autoren bereits beschriebenen (siehe 1.24). Wie schon früher fiel hier die häufige und teilweise stark ausgeprägte Hypersalivation besonders

auf. Sie ließ sich durch anticholinerge Antiparkinsonmittel prompt und vollständig aufheben (siehe 4.3). Die orthostatische Hypotonie ging mit einer Tachycardie einher, die nicht allein als kompensatorisch zu erklären ist. Darauf wurde schon von anderen Autoren hingewiesen (205,213).

Die Abschwächung der Muskeldehnungsreflexe während der Clozapintherapie wurde bisher noch nicht beschrieben. Sie hängt wohl mit der deutlichen Senkung des Muskeltonus zusammen (siehe 1.22 und 4.261). Während der gesamten Studie kam es abgesehen von dem Symptom Rigor zu keiner signifikanten Änderung der Webster-rating-scale. Dies entspricht dem von allen Autoren übereinstimmend beobachteten Fehlen eines klinischen Parkinsonsyndroms (siehe 1.24) und der praktisch nicht vorhandenen kataleptogenen Wirkung im Tierversuch (siehe 1.22). Allerdings muß nochmal betont werden, daß bei den Patienten gleichzeitig andere Neuroleptika verabreicht wurden. So kann nur bei 3 Patienten davon gesprochen werden, daß eine alleinige Clozapinmedikation keine mit der Webster-rating-scale zu erfassenden Symptome eines Parkinsonsyndroms hervorrief. Für die anderen Patienten, bei denen unter der gleichzeitigen Gabe von klassischen kataleptogenen Neuroleptika zum Teil ein Parkinsonsyndrom bestand, kann nur festgestellt werden, daß Clozapin hier kein Parkinsonsyndrom hervorrufen konnte, bzw. ein bereits bestehendes Parkinsonsyndrom nicht verstärkte.

Die Besserung bzw. das Verschwinden eines neuroleptischen Rigors unter Clozapin wurde bisher nur in Einzelfällen beschrieben (252,253) und entspricht der muskeltonussenkenden und antikataleptischen Wirkung im Tierversuch (siehe 1.22).

Das Auftreten eines leicht ausgeprägten feinschlägigen und hochfrequenten Tremors stellt hingegen eine häufig beobachtete Nebenwirkung dar (siehe 1.24).

Besonders bemerkenswert ist der Befund, daß Clozapin bei 2 Patienten, die unter einem ausgeprägten neuroleptischen

Parkinsonsyndrom mit Rigor und typischem grobschlägigem sowie niederfrequentem Tremor litten, nicht nur zu einer deutlichen Besserung des Rigors, sondern auch zu einem dosisabhängigem Verschwinden dieser Art von Tremor führte. Dies läßt eine bislang nicht beschriebene antiparkinsonoide Wirkung vermuten, die durch Untersuchungen an größeren Kollektiven jedoch erst weiter abgeklärt werden muß. Bei diesen beiden Patienten zeigten auch die Handschriftenproben eine Abnahme eines feinmotorischen Parkinsonsyndroms unter Clozapin, während es bei den anderen Patienten im Laufe der Studie hier zu keinen signifikanten Veränderungen kam (siehe Seite 83). Letzteres wurde in einer anderen Untersuchung bestätigt (253) und entspricht dem Verhalten der Fiebster-rating-scale.

Die dosisabhängige Abnahme bzw. Verschwinden der Dyskinesien im Kopfbereich sowie an Rumpf und Extremitäten wurde nach Abschluß der Untersuchung auch in einer kasuistischen Mitteilung von Simpson und Varga bestätigt (253). Sie berichteten über eine Besserung der Spätdyskinesie unter Clozapin bei 2 Patienten.

Daß die Dyskinesiefrequenz mit Abnahme des Ausprägungsgrades zurückgeht, wurde bereits bei der Spätdyskinesitherapie mit katalentogenen Neuroleptika gesehen.

Auf die Akathisie zeigt Clozapin wie auch andere Neuroleptika (18,190) keinen Einfluß.

Das Auftreten von Atmungsstörungen bei der Spätdyskinesie sowie die Provozierbarkeit bzw. Verstärkung der Dyskinesien durch bestimmte regelmäßig wiederkehrende Bewegungsübungen und Konzentrationsleistungen wurden bereits von verschiedenen Untersuchern beschrieben (siehe 1.12).

Die fehlende Wirkung von Clozapin auf die Dyskinesien zweier Patienten mit Chorea Huntington entspricht den Erfahrungen anderer Autoren, die auf Clozapin keine oder nur schwache Besserung bei Choreatikern sahen (8,22).

5. 3 Theoretische Schlußfolgerungen und Überlegungen

Geht man von der Vorstellung einer Hypersensibilität striärer dopaminergere Rezeptoren als Ursache der Spätdyskinesie aus, (siehe 1.13), so zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß Clozapin diesen dopaminergen Übergewicht im Striatum in irgendeiner Weise entgegenwirkt. Die bisherigen pharmakologischen und biochemischen Befunde (siehe 1.22 und 1.23) ließen jedoch abgesehen von der Caudatumspindelverlängerung (siehe Seite 40) und der HVA-Erhöhung im Striatum (siehe Seite 41) die sonst für Neuroleptika typischen Zeichen einer zentralen antidopaminergen Wirkung vermissen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß bilaterale Mikroinjektionen von Clozapin in das Striatum von Ratten ebenso wie andere Neuroleptika zu ausgeprägter Katalepsie und zur Aufhebung der Apomorphinstereotypie führen (107). Auch nach bilateralen elektrolytischen Läsionen im Striatum und/oder Pallidum verursacht Clozapin eine deutliche Katalepsie im Tierversuch (50,52).

Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß Clozapin eine antidopaminerge Wirkung hat, die jedoch normalerweise weitgehend gehemmt oder antagonisiert ist. Auf die Lokalisation dieser Hemmungsmechanismen deutet ihre Umgehung bzw. Unterbrechung in diesen Experimenten bereits hin.

Da Clozapin eine starke zentral-anticholinerge Wirkung hat, die der potenter anticholinergere Antiparkinsonmittel entspricht, vermuten einige Autoren, daß durch diese die striäre antidopaminerge Wirkung antagonisiert wird (41,208,229,256), ähnlich dem Effekt von Antiparkinsonmitteln bei kataleptogenen Neuroleptika. Dies könnte das Fehlen eines Parkinsonsyndroms nach Clozapin, wie es in dieser Studie durch Webster-rating-scale und Handschriftenproben bestätigt wurde, erklären. Möglicherweise ist die ausgeprägte anticholinerge Wirkung auch für die bei 2 Patienten beobachtete Besserung eines neuroleptischen Parkinsonsyndroms während der Clozapintherapie verantwortlich (siehe 4.262 und 4.27).

Unter der Vorstellung diese anticholinerge Wirkung zu antagonisieren, wurden zentral wirksame Cholinergika gleichzeitig

mit Clozapin verabreicht. Auch hier kam es im Tierversuch schon nach relativ niedrigen Clozapindosen ebenfalls zu ausgeprägter Katalepsie und zur Aufhebung von Apomorphin- und Amphetaminsterotypie (50,52).

Auch biochemische Untersuchungen liefern ähnliche Hinweise. So bewirkt Clozapin im Tierversuch eine Erhöhung der HVA-Konzentration sowohl im Striatum als auch im limbischen System, wobei diejenige im limbischen System signifikant stärker erhöht ist als diejenige im Striatum. Bei den klassischen Neuroleptika kommt es hingegen in beiden Systemen zu prozentual gleich starken Erhöhungen (3,41,284). Diese Befunde wurden dahingehend interpretiert, daß Clozapin den Dopaminstoffwechsel im limbischen System, in dem das Substrat für die antipsychotische Wirkung vermutet wird (257), bevorzugt beeinflusst, während die geringe Beeinflussung des Striatums mit der fehlenden oder schwachen extrapyramidal-motorischen Wirkung in Beziehung zu setzen ist (37). Gibt man nun gleichzeitig Anticholinergika und klassische Neuroleptika so findet man dieselbe Differenz der HVA-Konzentration wie beim Clozapin (3). Das Wirkungsprinzip von Clozapin kann allerdings nicht einfach dem einer Kombination von Anticholinergicum und kataleptocener Dopaminrezeptorenblocker entsprechen, da letztere Kombination zwar das Auftreten von Frühdyskinesie und Parkinsonsyndrom aber nicht das einer Spätdyskinesie verhindern kann (siehe 1.16).

Die Art der antidopaminergen Wirkung des Clozapins ist also noch weitgehend unklar: Ein reserpinartiger Wirkungsmechanismus scheidet nach pharmakologischen und biochemischen Befunden aus (siehe 1.22 und 1.23). In vitro hemmt Clozapin die Dopaminaktivierung der striären und limbischen Adenylcyclase im selben Ausmaß wie stark kataleptogene Neuroleptika. Da die Wirksamkeit in diesem Test hochsignifikant mit der dopaminrezeptorenblockierenden Wirkung korreliert, ist auch für Clozapin eine solche Wirkung wahrscheinlich (41, 208). Bartholini et al. schlagen nun vor, daß die Blockade nach Clozapin im Gegensatz zu der nach anderen Neuroleptika nicht absolut ist, sondern durch endogenes Dopamin teilweise

überwunden werden kann (15) und somit nicht zu einer Denervierungshypersensibilität führt. Andere Autoren vermuten, daß Clozapin nicht direkt am Dopaminrezeptor wirkt, sondern die Dopaminfreisetzung aus den präsynaptischen Endigungen hemmt, wodurch der erhöhte striäre Dopamingehalt nach Clozapin erklärt werden könnte (33). Da es im Tierversuch nach

α - methyltyrosin, das zur Synthese des falschen Transmitters α - methyltyramin führt, bei Clozapin im Gegensatz zu anderen Neuroleptika nicht zur Verstärkung der kataleptogenen Wirkung und nicht zur Erniedrigung der striären

α - methyltyramin-Konzentration kommt (51), wird auch die Arbeitshypothese vorgeschlagen, daß Clozapin auf ein inhibitorisches System (möglicherweise gabaerg) wirkt, das die Aktivität dopaminergener Neurone reguliert (51). In dieser Studie zeigte Clozapin keine Wirkung auf die Dyskinesien bei Chorea Huntington, die durch dopaminrezeptorenblockierende Neuroleptika meist gebessert werden (183,218). Dies ließe sich ebenfalls mit einem solchen indirekten antidopaminergen Wirkungsmechanismus vereinbaren, da nach neueren Untersuchungen bei der Chorea Huntington ein Defekt des striatonigralen gabaergen Systems, das wahrscheinlich hemmend auf die dopaminergen Neurone wirkt, vorzuliegen scheint (siehe Seite 35). Über die Wirkung von Clozapin auf gabaerge Mechanismen liegen jedoch noch keine Untersuchungen vor.

Die starke Hemmung des aufsteigenden reticulären Systems (siehe Seite 39) ist eine bisher weniger beachtete, jedoch sehr wichtige Clozapinwirkung. Da Clozapin bereits in geringen Dosen den Rigor nach intercolliculärer Decerebrierung aufhebt (siehe Seite 39), sind der in dieser Studie beobachtete Rigorantagonismus und die Abschwächung der Muskeldehnungsreflexe wohl nicht auf Beeinflussung der extrapyramidalen Zentren sondern auf die Hemmung der mesencephalen formatio reticularis oder ihrer Afferenzen zurückzuführen (143). Untersuchungen an einer größeren Zahl von Neuroleptika zeigten, daß zwischen der kataleptogenen Wirkung und der Hemmwirkung auf die reticuläre Weckreaktion eine signifikante

negative Korrelation besteht, wobei Clozapin die stärkste reticuläre Hemmwirkung bei fehlender Katalepsie besitzt (261). Eine intakte Reticularisfunktion scheint also wichtig für die Ausbildung einer Katalepsie, da die physiologische Erregung des motorinhibitorischen striären Systems über aufsteigende reticuläre Bahnen (über Centrum medianum thalami) erfolgt (262). So läßt sich beim Morphinkatalepsie-test meist erst durch starke Weckreize eine Katalepsie auflösen (260).

Die starke zentrale anticholinerge Wirkung von Clozapin läßt eigentlich eher an eine Verschlechterung bestehender Spätdyskinesien denken oder zumindest eine Antagonisierung der bessernden antidopaminergen Wirkung erwarten. Dafür, daß dies nicht der Fall ist, bietet sich folgende Erklärung an: Aufgrund der Hypersensibilität dopaminergere Rezeptoren bei der Spätdyskinesie ist das physiologische cholinerg-dopaminerge Gleichgewicht erheblich zur dopaminergen Seite hin verschoben. Durch Blockade der dopaminergen Rezeptoren läßt sich die Hypersensibilität vorübergehend aufheben. Eine zusätzliche Blockade cholinergere Rezeptoren kann diese dopaminerge Hypersensibilität jedoch nicht wieder herstellen und eine cholinerge Hypofunktion alleine genügt nicht zur Auslösung von Spätdyskinesien.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Clozapin eine zentrale antidopaminerge Wirkung besitzt, die der günstigen Wirkung auf die Spätdyskinesie zugrunde liegt. Über die Art und Weise der antidopaminergen Wirkung herrscht noch Unklarheit. Normalerweise wird sie wahrscheinlich durch die zentrale anticholinerge und die Reticularis-hemmende Wirkung sowie möglicherweise noch unbekannte Mechanismen antagonisiert, so daß die ansonsten typischen klinischen und pharmakologischen Effekte antidopaminergere Pharmaka bei Clozapin weitgehend fehlen.

Zur Klärung dieser Zusammenhänge sind weitere klinische, pharmakologische und biochemische Untersuchungen notwendig.

Für klinische Studien sind diese Fragestellungen besonders interessant:

1. Kommt es beim Menschen zu einem Parkinsonsyndrom wenn man Clozapin zusammen mit einem zentral wirksamen Cholinergikum gibt und führt diese Kombination bei Patienten mit Spätdyskinesie zu einer weitergehenden Besserung als Clozapin alleine?
2. Wie wird ein Parkinsonsyndrom, das durch eine Therapie mit kataleptogenen Neuroleptika ausgelöst wurde, durch zusätzliche Clozapinmedikation beeinflusst?

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Clozapin wirkt über einen antidopaminergen Effekt auf die durch Neuroleptika verursachte Denervierungshypersensibilität dopaminergere Rezeptoren bei der Spätdyskinesie.
2. Clozapin ist neben Deanol zur Zeit das geeignetste Mittel zur Behandlung der Spätdyskinesie.
3. Zur Prophylaxe oder wenn bei bereits aufgetretener Spätdyskinesie eine weitere neuroleptische Behandlung notwendig ist, ist Clozapin das Mittel der Wahl.
4. Bei jeder langfristigen neuroleptischen Behandlung sollte vor allem bei Patienten die zu extrapyramidalen Nebenwirkungen neigen, eine Clozapintherapie versucht werden.
5. Clozapin ist auch als Zugabe zu einer Behandlung mit anderen Neuroleptika geeignet, um ein Parkinsonsyndrom zu verhüten ohne wie bei den Antiparkinsonmitteln das Risiko der Provokation einer Spätdyskinesie einzugehen.

6. Zusammenfassung

Die Spätdyskinesie ist eine Folgeerscheinung langfristiger Neuroleptikatherapie. Sie beruht wahrscheinlich auf einer Denervierungshypersensibilität dopaminerger Rezeptoren im extrapyramidal-motorischen System. Die Denervierungshypersensibilität kann bei langfristiger Blockade dieser Rezeptoren durch antidopaminerge Neuroleptika entstehen. Die Spätdyskinesie tritt besonders nach Absetzen der verursachenden Neuroleptika auf und wird umgekehrt durch eine Wiederaufnahme der neuroleptischen Behandlung gebessert, wobei die Neuroleptika, die besonders häufig zur Spätdyskinesie führen hier auch besonders wirksam sind.

Clozapin, ein neuartiges Neuroleptikum mit antipsychotischem Effekt, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht ganz aufgeklärt ist, verursacht nach bisheriger Erfahrung keine Spätdyskinesie und läßt einige der für antidopaminerge Neuroleptika typischen Wirkungen vermissen. Daher war eine Wirkung auf bereits bestehende Spätdyskinesien zweifelhaft. Andererseits ergaben sich beim Mensch und im Tierversuch einige Hinweise für eine antidopaminerge Wirkung, die sich jedoch von der anderer Neuroleptika unterscheidet.

Zur Klärung dieser Zusammenhänge sollte die Wirkung von Clozapin auf bereits bestehende Spätdyskinesien untersucht werden.

Bei einer Voruntersuchung wurden 1.066 langfristig neuroleptisch behandelte Patienten untersucht. Bei 9,0% lag eine Spätdyskinesie vor. Zwischen Dyskinesiehäufigkeit einerseits und Geschlecht, Alter sowie psychiatrischer Diagnose andererseits konnte kein Zusammenhang gesichert werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung stand bei den Dyskinesiepatienten ein signifikant größerer Teil nicht mehr unter neuroleptischer Behandlung als bei den Patienten ohne Dyskinesien.

Bei 22 Patienten, die zwischen 20 und 60 Jahre alt waren und bei dreimaliger Untersuchung konstante Dyskinesien zeigten, wurde eine Clozapin-Placebo-Behandlung als Einfach-blind-cross-over-Studie begonnen. Diese mußte bei 7 Patienten aus äußeren Gründen vorzeitig abgebrochen werden. Die Auswertung der mittels standardisierter Frage- und Untersuchungsbogen erhobenen Befunde ergab bei den verbliebenen 15 Patienten folgende Ergebnisse:

1. Bei allen Patienten kam es unter Clozapin zu einer dosisabhängigen Abnahme der Spätdyskinesie. Bei 3 Patienten verschwand die Spätdyskinesie unter 200mg Clozapin/die völlig.
2. Ein Parkinsonsyndrom trat unter Clozapin nicht auf. Bei 3 Patienten lag bereits zu Beginn der Studie ein deutlich ausgeprägtes Parkinsonsyndrom vor. Dieses wurde von Clozapin nicht verstärkt, sondern in 2 Fällen deutlich gebessert.
3. Auf die bei 2 Patienten vorliegende Akathisie hatte Clozapin keinen Einfluß.
4. Bei allen Patienten trat unter Clozapin eine dosisabhängige Senkung des Muskeltonus und eine Abschwächung der Muskeldehnungsreflexe auf.
5. Clozapin zeigte folgende Nebenwirkungen: Schwindel, Müdigkeit tagsüber, Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Tachycardie, orthostatische Blutdruckregulationsstörung und feinschlägiger Tremor.
6. Alle Clozapinwirkungen bildeten sich unter Placebo und nach dem Absetzen schnell und vollständig zurück.

Auf die Dyskinesien bei 2 Patienten mit Chorea Huntington hatte Clozapin keinen Einfluß.

Die Ergebnisse wurden mit anderen Untersuchungen verglichen und die sich ergebenden Schlußfolgerungen diskutiert.

7. Literaturverzeichnis

1. Ackenheil, M., H. Beckmann, G. Hoffmann, E. Markianos, I. Nyström und J. Raese: Einfluß von Clozapin auf MHPG-HVS- und 5-HIES Ausscheidung im Urin und Liquor cerebrospinalis. *Arzneim.Forsch.* 24: 984-87 (1974)
2. Ackerman, J.M.: Surgery for tardive dyskinesia? *Am.J.Psychiat.* 132: 299 (1975)
3. Anden, N.E. und G. Stock: Effect of Clozapine on the turn over of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. *J.Pharm.Pharmacol.* 25: 346-348 (1973)
4. Angst, J. Psychiatrische Pharmakogenetik
Aus: *Klin.Psychopharmacol.*" (Mod. Probl.Pharmakopsych.
Vol.1) S.260-272. S.Karger, Basel (1968)
Ed.F.A.Freyhan, N.Petrilowitsch, P.Pulot
5. Angst, J.: Psychopharmaka und neurologische Nebenwirkungen. *Therap.Umschau*, 27: 356-360 (1970)
6. Angst, J., U. Jaenicke, A. Padritt und Ch. Scharfetter: Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854 im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiat.* 4: 192-200 (1971)
7. Angst, J., D. Bente, P. Berner, H. Heimann, H. Helmchen und H. Hippus: Das klinische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP-System). *Pharmakopsychiat.* 4: 200-211 (1971)
8. Angst, J.: Prüfungsvergleich von HF 1854 (Clzapine) mit anderen Neuroleptika und seine Position in deren Reihe. Vortrag: internes Symp. über HF 1854 der Fa. Wander, Bern, 25.2.1971
9. Arnold, O. und O. Skala: Beitrag zum Problem der Suizids mit einem Dibenzodiazepinderivat. *Int. Pharmakopsych.*, 2: 170 (1969)
10. Alpert, M., F. Diamond and A. Friedhoff: Tremorgraphic studies in tardive dyskinesia. *Psychopharmacol.Bull.*, 12: 5-7 (1976)
11. Ayd, F.J.: Drug-Induced extrapyramidal Reaktions: Their Clinical Manifestations and Treatment with Akineton^R. *Psychosomatics*, 1: 2-8 (1960)
12. Ayd, F.J.: Neuroleptics and Antiparkinson Drugs. *Int.Drug Ther.Newsl.*, 6: 33-36 (1971)
13. Baggiolini, M.: Einfluß von Laponex auf den Metabolismus von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Rattenhirn. In: Clozapin-Symposium, Herausgeber: Berner P. und K. Kryspin-Exner, 2.20-28, Wien: Wander GmbH (1973)

14. Balassa, M., E. Deisenhammer und H. Scherer: Clozapin, ein nicht katalaptogenes Neuroleptikum, in der Behandlung von Verhaltensstörungen mit Erregungszuständen. Wien. Med. Wschr., 121: 90-92 (1971)
15. Bartholini, G., W. Haefely, M. Jalfre, H. Keller und A. Pletscher: Effects of clozapine on cerebral catecholaminergic neurone systems. Brit. J. Pharmacol., 46: 736-740 (1972)
16. Bartholini, G., H. Keller und A. Pletscher: Effect of neuroleptics on endogenous Norepinephrine in rat brain. Neuropharmacol., 12: 751-756 (1973)
17. Battagay, R.: Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptika als Kriterien zu ihrer Differenzierung. Nervenarzt, 37: 552-556 (1966)
18. Benkert, O. und H. Hippus: II. Neuroleptika "Psychiatrische Pharmakotherapie" S. 70-161, Springer-Verlag/Berlin, Heidelberg, New York (1974). Ed. O. Benkert, H. Hippus
19. Benkert, O. und H. Hippus: Die Aufgaben der klinischen Psychiatrie bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka. Arzneim. Forsch., 25: 1195-1203 (1975)
20. Bente, D., M.-P. Engelmeier, K. Heinrich, H. Hippus und W. Schmitt: Klinische Untersuchungen über eine neue Gruppe tricyclischer Neuroleptika (Substanzen mit 7-gliedrigen heberocyclischen Zentralringen). Neuro-Psychopharmacol., 5: 977-983 (1967)
21. Berzowski, H., H. Helmchen, H. Hippus, H. Hoffmann und S. Kanowski: Das klinische Wirkungsspektrum eines neuen Dibenzodiazepin-Derivates. Arzneimitt. Forsch., 19: 495-496 (1969)
22. Bitkmayer, W.: Neurochemische Überlegungen zu Leponex. In: Clozapin-Symposium. Herausgeber: Berner, P. und K. Kryspin-Exner, S. 29-31, Wien: Wander GMBH 1973
23. Blum, A. und W. Mauruschat: Über Temperaturanstiege unter der Therapie mit Psychopharmaka. Jugoslaw. Symp. über Pharmacol. Edit.: N. Böhacek, Medicinska Naklade, Zagreb 1970, pp. 125-132
24. Blum, A.: Impressive Increase of REM sleep under treatment with a new antipsychotic drug (Clozapine) EEG clin. Neurophys., 32: 332 (1972)
25. Bockenheimer, S. und G. Lucius: Zur Therapie mit Deanol bei neuroleptika-induzierten extrapyramidalen Hyperkinesen. Arch. Psychiat. Nervenkr., 222: 69-75 (1976)
26. Bogani, E.: Behandlung von durch Neuroleptika verursachten extrapyramidalen Störungen mit Akineton. Übersetzung: Boletín informativo del instituto de Med. Psicológica de Barcelona, März 1963

27. Bourgeois, M. et A. Hébert: Les dyskinesies tardives des neuroleptiques. *Bord.Med.*, 3: 345-352 (1970)
28. Brandon, S., Mc.Clelland, H. and C. Protheroe: A Study of Facial Dyskinesia in a Mental Hospital Population. *Brit.J.Psychiat.*, 118: 171-184 (1971)
29. Brocke, I. von: Körperliche Störungen bei medikamentöser Langzeitbehandlung Schizophrener. *Internist*, 15: 268-270 (1974)
30. Brousolle, P. et Y. Rosier: Evolution des symptômes neurologiques dus aux neuroleptiques. *Ann.Medicopsychol.*, 117: 140-151 (1959)
31. Brücke F. Th. von und O. Hornykiewicz: *Pharmakologie der Psychopharmaka*. Springer Verlag/Berlin (1966)
32. Bucci, L.: The Dyskinesias: A New Therapeutic Approach. *Dis.Nerv.Syst.*, 32: 324-327 (1971)
33. Bürki, H. F., W. Ruch, H. Asper, M. Baggiolini und G. Stille: Pharmakologische und neurochemische Wirkungen von Clozapin: neue Gesichtspunkte in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie. *Schweiz.med.Wschr.*, 103: 1716-1724 (1973)
34. Bürki, H. R.: Metabolismus von Dopamin und Noradrenalin im Hirn der Ratte nach akuter und chronischer Verabreichung von Haloperidol, Loxapin und Clozapin. *Arzneimitt.Forsch.*, 24: 983-984 (1974)
35. Bürki, H. R., W. Ruch, H. Asper, M. Baggiolini und G. Stille: Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and noradrenaline in the brain of the rat. *Europ.J.Pharmacol.*, 27: 180-190 (1974)
36. Bürki, H. R., W. Ruch und H. Asper: Effects of Clozapine, Thioridazine, Perlapine and Haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. *Psychopharmacologia*, 41: 27-33 (1975)
37. Bunney, B. S. and G. K. Aghajanian: Differentiation between neuroleptic antipsychotic properties and side effects by subgroups of dopaminergic neurons. *Psychopharmacol.Bull.*, 10: 17-18 (1974)
38. Buxton, M.: Diagnostic problems in Huntingtons's chorea and tardive dyskinesie. *Compr.Psychiat.*, 17: 325-333 (1976)
39. Mac Callum, W.: Tetrabenazine for Extra-pyramidal Movement Disorders (Correspondence). *Brit.Med.J.*, 1: 760 (1970)
40. Caracalos, A.: Results of 103 Crysurgical Procedures in Involuntary Movement Disorders. *Confin.Neurol.*, 34: 74-81 (1972)

41. Carenzi, A., D. Cheney, E. Costa, A. Guidotti und G. Racagni: Action of opiates, antipsychotics, amphetamine and apomorphine on dopamine receptors in rat striatum: in vivo changes of 3',5'-cyclic AMP content and acetylcholine turnover rate. *Neurapharmac.* 14: 927-939 (1975)
42. Carman, J.: Physostigmine in Tardive Dyskinesia. (Letter to the Editor). *Lancet* II: 1424 (1972)
43. Carruthers, S.: Persistent Tardive Dyskinesia. *British Med. J.*, 3: 572 (1971)
44. Casey, D.E. and D. Denney: Deanol in zhr treatment of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiat.* 132: 864-867 (1975)
45. Chien, C.P. and A. Dimascio: Drug-Induced Extrapyrimaldal Symptoms and their Relations to Clinical Efficacy. *Am. J. Psychiat.*, 123: 1490-1498 (1967)
46. Chien, C.P. and J.O. Cole: Eighteen-Months followup of Tardive Dyskinesia treated with various Catecholamine-related Agents. *Psychopharmacol. Bull.*, 9: 38-39 (1973)
47. Christensen, E., J. Møller, A. Faurbye: Neuropathological Investigation of 28 Brains from Patients with Dyskinesia. *Acta Neurolog. Scand.*, 46: 14-23 (1970)
48. Christensen, A.V., B. Fjalland and I. Møller Nielsen: On the supersensitivity of dopamine receptors, induced by neuroleptics. *Psychopharmacol.* 48: 1-6 (1976)
49. Cohn, C.K.: A case of "Pseudo-Tardive Dyskinesia". *Am. J. Psych.*, 131: 1045 (1974)
50. Costall, B. and R.J. Naylor: Neuroleptic and Non-Neuroleptic Catalepsy. *Arzneimitt. Forsch.*, 23: 674-683 (1973)
51. Costall, B. and R.J. Naylor: The importance of the ascending dopaminergic systems to the extrapyramidal and mesolimbic brain areas for the cataleptic action of the neuroleptic and cholinergic agents. *Neuropharmacol.* 13: 353-364 (1974)
52. Costall, B. and R.J. Naylor: Detection of the neuroleptic properties of Clozapin, sulpiride and Thioridazine. *Psychopharmacol.*, 43: 69-74 (1975)
53. Costall, B., D. Fortune and R.J. Naylor: Serotonergic involvement with neuroleptic catalepsy. *Neuropharmacol.*, 14: 859-868 (1975)
54. Crane, G. and G. Paulson: Involuntary Movements of chronic mental patients and their relation to the treatment with Neuroleptics. *Int. J. Neuropsychiat.*, 3: 286-291 (1967)

55. Crane,G.: Tardive Dyskinesia in Patients treated with Major Neuroleptics: A Review of the literature. Am.J.Psychiat.,124: 40-48 (1968) Suppl.
56. Crane,G.L.: Tardive dyskinesia in schizophrenic patients treated with psychotropic drugs. Aggressologie 9: 2P9-218 (1968)
57. Crane,G. and C.Chase: Dyskinesia & Neuroleptics. Arch.Gen.Psychiat.,19: 700-703 (1968)
58. Crane,G. and C.Chase: High Doses of Trifluoperazine and Tardive Dyskinesia. Arch.Neurol.,22:176-180(1970)
59. Crane,G.,I.Turek and A.Kurland: Failure of pyridoxine to reduce druginduced dyskinesias. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.,33: 511-512 (1970)
60. Crane,G.,E.Naranjo and C.Chase: Motor disorder Induced by Neuroleptics. Arch.Gen.Psychiat.,24:179-184 (1971)
61. Crane,G.: Persistence of Neurological Symptoms due to Neuroleptic Drugs. Am.J.Psychiat.,127: 1407-1410 (1971)
62. Crane,G.: More on Amantadine in Tardive Dyskinesia (Correspondence). N.Engl.J.Med.,285:1150 (1971)
63. Crane,G. Package inserts and Tardive Dyskinesia (Letter to the Editor).Am.J.Psychiat.,128:783 (1971)
64. Crane,G.: Prevention and Management of Tardive Dyskinesie. Am.J.Psychiat., 129: 466-467 (1972).
65. Crane,G.: Pseudoparkinsonism and Tardive Dyskinesia. Arch.Neurol.,27: 426-430 (1972)
66. Crane,G.: Tardive Dyskinesia and Drug Research. Psychopharmacol.Bull.,9: 33 (1973)
67. Crane,G.: Persistent Dyskinesia. Brit.J.Psychiat.,122: 395-405 (1973)
68. Crane,G.: Tardive Dyskinesia and Huntington's Chorea: Drug-induced and Hereditary Dyskinesias. Aus" Advances in Neurology" Vol.1,S.115-122, Raven press, New York 1973
69. Curran,J.: Tardive Dyskinesia: Side Effect or not? Amer.J.Psychiat.,130: 406 -410 (1973)
70. Dalen,.P.: Lithium therapy in Huntington's Chorea and tardive dyskinesia. Lancet i:107-108 (1973)

71. Dalen,P. and G.Steg: Lithium and Levodopa in Parkinsonism. Lancet i: 936-937 (1973)
72. Decker,B.L.,J.M.Davis,D.S.Janowsky,M.Khaled el Yousef and H.J.Sekerke: Amantadine hydrochloride treatment of tardive dyskinesia (Correspondence) N.Engl.J.Med.,285: 860 (1971)
73. Degkwitz,R. und O.Luxenburger: Das terminale extrapyramidale Insuffizienz-bzw. Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neuroleptics. Nervenarzt,36: 173-175 (1965)
74. Degkwitz,R.,W.Wenzel,K.Binsack,H.Herkert und O.Luxenburger: Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hyperkinesen an Hand von 1600 langfristigen mit Neuroleptika Behandelten. Arzneimitt.Forsch.,16:276-279 (1966)
75. Degkwitz,R. und W.Enzel: Zur Klinik der extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Behandlung mit Neuroleptika. Nervenarzt,37: 368-370 (1966)
76. Degkwitz,R.,M.Bauer,O.Luxenburger,M.Richartz und W.Wenzel: Über die Bedeutung der neuroleptischen Schwelle für das Auftreten von persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen. Neuro-Psychopharmakol.,5: 472-473 (1967)
77. Degkwitz,R.,K.Binsack,H.Herkert,O.Luxenburger und W.Wenzel: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Nervenarzt,38: 170-174 (1967)
78. Degkwitz,R.: Begleit-und Nebenwirkungen sowie Komplikationen bei der Behandlung mit Psycholeptika. Aus:"Klin.Psychopharmakol." Mod.Probl.Pharmakopsych.1 S.236-248, Karger:Basel 1968. Ed. F.A.Freyhan,N.Petritlowitsch und P-Pulot.
79. Degkwitz,R.: L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms und Wirkungsweise der Neuroleptika. Med.Klin.,64: 1451-1456 (1969)
80. Degkwitz,R.,M.Bauer,M.Gruber,G.Hampel, O.Luxenburger, M.Richartz und W.Wenzel: Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten persistierender extrapyramidaler Hyperkinesen und Psychorezidiven nach Unterbrechung langfristiger neurolept. Behandlung chron.schizophrener Kranken. Arzneimitt.Forsch.,20: 890-893 (1970)
81. Degkwitz,R.,C.Heuschgem,L.E.Hollister,J.Jacob,L.Julou, P.A.Lambert,R.Marsboom,W.Meier-Ruge,W.Schaper und H.Tuchmann-Duplessis: Toxicity and Side Effects in Man and in the laboratory Animal.Aus:"The Neuroleptics" Mod.Probl.Pharmakopsych.5,p.71-84, Karger:Basel 1970 Ed.:D.P. Bobon,P.A.J.Janssen und J.Bobon

32. Deisenhammer, E., H. Allahyari, E. Ringwald, W. Schöny,
und H. Steiner: Vergleichsprüfung mit Clozapin und
Chlorprotixen bei Verhaltensstörungen psychopathi-
scher Genese mittels einer cross-over Methode.
Wien.med.wscr., 152: 732-736 (1972)
33. Delay, J., P. Deniker und J.M. Harl: Utilisation en
thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine
d'action centrale élective (4560 R.P.).
Ann. Méd.-psychol., 110: 112-117 (1952)
84. Demaio, D.: Preliminary clinical evaluations of a New
Neuroleptic Agent: HF 1854
Neuropsychopharmacol. 5: 485-488 (1967)
85. Demaio, D.: Clozapine, a Novel Major Tranquilizer.
Arzneimitt.Forsch., 22: 919-923 (1972)
86. Demars, J.: Neuromuscular effects of long-term pheno-
thiazine medication, electroconvulsive therapy and
leucotomy. J.Nerv.Ment.Dis., 143: 73-79 (1966).
87. Dincmen, K.: Chronic psychotic choreo-athetosis.
Dis.Nerv.Syst., 27: 399-402 (1966)
88. Ditfurth, H.: Extrapyramidale Symptome bei der Anwen-
dung von Neuroleptika. Nervenarzt, 38: 151-155 (1967)
89. Doepp, S. und C. Buddeberg: Extrapyramidale Symptome
unter Clozapin. Nervenarzt, 46: 589-590 (1975)
90. Druckman, R., D. Seelinger and B. Thulin: Chronic in-
voluntary movements induced by phenothiazines.
Nerv.Ment.Dis., 135: 69-76 (1962)
91. Dunstan, R. and D.M. Jackson: The Demonstration of a
change in adrenergic receptor sensitivity in the cen-
tral nervous system of mice after withdrawal from
long-term treatment with Haloperidol.
Psychopharmacol., 48: 105-114 (1976)
92. Duvoisin, R.: Clinical Diagnosis of the Dyskinesias.
Med.Clin.North.Am., 56: 1321-1341 (1972)
93. Dynes, J.: Oral Dyskinesias-Occurence and Treatment.
Dis.Nerv.Syst., 31: 854-859 (1970)
94. Eckmann, F.: Zur Problematik von Dauerschäden nach neu-
roleptischer Langzeitbehandlung. Ther.Ggw., 107:
316-323 (1968)
95. Edwards, H.: The Significance of Brain Damage in Per-
sistent oral Dyskinesia. Brit.J.Psychiat., 116:
271-275 (1970)
96. Ekblom, B. and J.E. Haggstrom: Clozapine (Leponex)
compared with Chlorpromazine a double-blind evaluation
of pharmacological and clinical properties.
Curr.ther.Res., 16: 945-957 (1974)

97. Evans,J.: Persistent oral dyskinesia in treatment with phenothiazine derivatives. *Lancet* i:458-460 (1965)
98. Faltus,F.: Clozapine in the maintenance therapy of schizophrenia. *Activ.nerv.sup.*,16:205-206 (1974)
99. Fann,W.,J.Davis and D.Janowsky: The prevalence of Tardive Dyskinesias in Mental Hospital Patients. *Dis.Nerv.Syst.*,33: 182-186 (1972)
100. Fann,W.E.,C.Lake,C.Gerber and G.Mc Kenzie: Cholinergic Supression of Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacologia (Berl.)*,37: 101-107 (1974)
101. Fann,W.E.,C.Lake,G.McKenzie: Adrenergic and cholinergic factors in extrapyramidal disorders. *Psychopharmacol.Bull.*10: 52-53 (1975)
102. Faurbye,A.,P.-J.Rasch,P.Bender,G.Brandborg and H.Pakkenberg: Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psych.Scand.*,40: 10-27 (1964)
103. Faurbye,A.: The Structural and Biochemical Basis of Movement Disorders in Treatment with Neuroleptic Drugs and in Extrapyramidal Diseases. *Compr.Psych.*11: 205-225 (1970)
104. Fischer-Cornelssen,K.,U.Ferner und H.Steiner: Multifokale Psychopharmakaprüfung. *Arzneimitt.Forsch.*24: 1006-1007 (1974)
105. Fischer-Cornelssen,K.A. and U.J Ferner: An example of European multicenter trials: Multispectral analysis of Clozapine. *Psychopharmacol.Bull.*12:34-39 (1976)
106. Fog,R. and H.Pakkenberg: Combined Nitoman^R-Pimozide^R Treatment of Huntington's Chorea and other Hyperkinetic Syndroms. *Acta,Neurol.Scand.*,46: 249-251 (1970)
107. Fog,R.: Neuroleptic action of Clozapine injected into various Brain areas in Rats. *Int.Pharmacopsychiat.*,10: 89-93 (1975)
108. Gardos,G.,M.Sokol,J.O.Cole,C.Sniffin: Eye color and tardive dyskinesie. *Psychopharmacol.Bull.*12:7 (1976)
109. Gauch,R. and W.Michaelis: The Metabolism of 8-Chloro-11-(4 Methyl-1-piperazinyl) 5 H Dibenzo (b,e) (1,4) Diazepine (Clozapine in Mice, Dogs and Human subjects. *Il Farmaco* ,26:667-681 (1971)
110. Gebhardt,R.:Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit psychiatrischer Patienten unter neuroleptischer Therapie. *Pharmakopsych.*5: 295-300 (1972)

111. Mc Geer, P.L. and E.G. Mc Geer: Enzymes associated with the metabolism of Catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J. Neurochem.* 26: 65-76 (1976)
112. Gelhard, R.E., T.N. Chase and P.D. McLean: Drug-induced Dyskinesia in Monkeys: A Pharmacologic model employing 6-Hydroxydopamine. *Adv. in Neurology Vol. 1*: Raven Press/New York S. 651-655 (1973)
113. Gerlach, J., P. Koppelhus, E. Helweg, A. Monrad: Clozapine and Haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta. psychiat. scand.*, 56: 410-424 (1974)
114. Gerlach, J., N. Reisby and A. Randrup: Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of Tardive dyskinesia. *Psychopharmacol.*, 34: 21-35 (1974)
115. Gerlach, J., K. Thorsen and R. Fog: Extrapyramidal reactions and amine metabolites in cerebrospinal fluid during Haloperidol and Clozapine treatment of schizophrenic patients. *Psychopharmacol.*, 40: 341-350 (1975)
116. Gerlach, J. and K. Thorsen: The movement pattern of oral Tardive Dyskinesia in relation to anticholinergic and antidopaminergic treatment. *Int. Pharmacopsychiat.*, 11: 1-7 (1976)
117. Gilbert, M.: Haloperidol in Severe Facial Dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, 30: 481-482 (1969)
118. Giovannetti, A. and N. Trombetta: Pretreatment of problem youths with Clozapine in preparation for group psychotherapy. *Pharmakopsych.* 244: 230-236 (1974)
119. Girke, W., A. Blum and H. Wiermann: Rapid eye movement REM sleep under antipsychotically active dibenzodiazepine derivative. *EEG. clin. Neurophysiol.* 32: 708-709 (1972)
120. Godwin-Austen, R. and T. Clark: Persistent Phenothiazine Dyskinesia treated with Tetrabenazine. *Brit. Med. J.*, 4: 25-26 (1971)
121. Goldman, D.: Early Observations on Dyskinesia and its Treatment. *Psychopharmacol. Bull.* 9/1: 34 (1973)
122. Goldman, D.: Treatment of Phenothiazine-induced dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.* 12: 7-10 (1976)

123. Greenblatt,D.L.,B.A.Stotsky and A. Di Mascio:
Phenothiazine-induced dyskinesia in nursing home-
patients. J.Am.Geriatrics Soc.,16: 27-34 (1968)
124. Greve,W.: Zu den Nebenwirkungen der Psychopharmaka.
Aus "Begleitwirk. und Mißerfolge der psych.Pharmako-
therap. S.105-109. Ed. H.Kranz,K.Heinrich.
Verlag Thieme:Stuttgart 1964
125. Griffith,R.W. and K. Saameli: Clozapine and agranu-
lozytosis. Lancet ii : 657 (1975)
126. Gross,H. und E.Langner: Das Wirkungsprofil eines
chemisch neuartigen Breitbandneuroleptikums der
Dibenzodiazepingruppe. Wien.Med.Wschr.,116:
814-816 (1966)
127. Gross,H. und E.Langner: The Long-Term Therapy of
Schizophrenic Psychoses. Neuro-Psychopharmacol 5:
477-480 (1967)
128. Gross,H. and E.Kaltenbäck: Neuropathological Findings
in Persistent Hyperkinesia after Neuroleptic Long-
Term Therapy. Neuro-Psychopharmacol.5: 474-476 (1967)
129. Gross,H. und E.Langner: Klinische Qualifikation eines
Neuroleptikums aus der Dibenzodiazepinreihe:W 108/HF
1854. Arzneimitt.Forsch.,19: 496-498 (1969)
130. Gross,H. und E.Langner: Das Neuroleptikum 100-129/HF
-1854 (Clozapin) in der Psychiatrie.
Int.Pharmacopsychiat.,4: 220-230 (1970)
131. Gross,H.: HF-1854 in der Behandlung chronischer Psycho-
sen. Vortrag beim Symposium über HF-1854 der Fa.Wander
AG Bern, vom 25.2.1971
132. Gross,H.,E.Langner und H.Pfoltz: Clozapin in der Lang-
zeittherapie der chronischen Schizophrenie.
Arzneimitt.Forsch.,24: 987-989 (1974)
133. Guilleminault,C.,B. Thasp and C.Cousin: HVA and 5 HIAA
CSF Measurements and 5 HTP Trials in some patients
with involuntary movements.
J.Neurol.Sci.,18: 435-441 (1977)
134. Haack,H.-P.: Bewegungsstereotypien und autonome Rhyth-
men. Psych.clin.,8: 229-235 (1975)
135. Haase,H.: Neuroleptika.
III.Teil: Neuroleptika aus: (S.99-136)
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen
Medikamenten. Von H.Haase im Schattauer-Verlag/Stutt-
gart, 3.Aufl.(1972)

136. Haddenbrock, S.: Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenebehandlung mit Neuroleptika. Begleitwirk. & Mißerfolge der psych. Pharmakotherapie, G.Thieme/Stuttgart, 1964, Ed.H.Kranz und K.Schrien, S.54-62.
137. Haddenbrock, S.: Zur Wirkungsweise und zur Frage zentralorganischer Spätschäden der neuroleptischen Dauertherapie. Nervenarzt, 37: 199-203 (1966)
138. Hale, M.S.: Reversible Dyskinesia caused by Haloperidol. Am.J.Psych., 131: 1413 (1974)
139. Hall, R.A., R.B.Jackson and J.M.Swain: Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration. JAMA, 161: 214-218 (1956)
140. Haubrich, D.R. and M.E.Goldberg: Homovanillic acid concentration in rat brain: Effect of a choline acetyltransferase inhibitor and comparison with cholinergic and dopaminergic agents. Neuropharmacol., 14: 211-214 (1975)
141. Heinrich, K., I.Wegener und H.-J.Bender: Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neurolept. Langzeittherapie. Pharmakopsychiat., 1: 169-195 (1968)
142. Heinrich, K., S.Lorentzos, E.Ringwald und H.Steiner: Untersuchung der antipsychot. Wirksamkeit des Neuroleptikums Clozapin mittels des AMP-Systems. Vortrag am 2. Zentraleurop. Symp. f. Neuropsychopharmacol. und Pharmacopsych., Split 30.9.-2.10.1971
143. Henatsch, H.-D.: Das "Extrapyramidale System". In: Sensorik hrsg. von O.H.Gauer, K.Kramer und R.Jung. S.318-386, München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1976
144. Hershon, H., P.Kennedy und R.McGuire: Persistence of Extra-pyramidal Disorder and Psychiatric Relaps after Withdrawal of Long-Term Phenothiazine Therapy. Brit.J.Psychiat., 120: 41-50 (1972)
145. Hippus, H. und G.Logemann: Zur Wirkung von L-Dopa auf extrapyramidalmotorische Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. Arzneimitt.Forsch., 20: 894-896 (1970)
146. Hippus, H. und J.Lange: Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. Arzneimitt.Forsch., 20: 888-890 (1970)
147. Hippus, H. und G.Stille: Zur künftigen Entwicklung der Neuroleptika. Vortrag auf dem V.Weltkongreß f.Psychiatrie in Mexico-City, 28.11.-4.12. 1971

148. Hippus, H.: Die Bedeutung der psychiatrischen Pharmakotherapie für die Entwicklung der biologischen Psychiatrie. Aus "Entwicklungstendenzen biologischer Psychiatrie", S.149-154, G.Thieme Verlag/Stuttgart 1975, Ed. H.Helmchen, H.Hippus.
149. Hoepfner, T.: Thropic effects of striatal neuron denervation. Am.J.Psychiat., 131: 831-832 (1974)
150. Hoff, H. und G.Hoffmann: Das persistierende extrapyramidale Syndrom bei Neuroleptika-Therapie. Wien.med.Wschr., 117: 14-17 (1967)
151. Hornykiewicz, O.: Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. Pharmakopsych., 1: 6-17 (1968)
152. Hunter, R., C.Earl and D.Janz: A syndrome of abnormal movements and dementia in leucotomized patient treated with phenothiazines. J.Neurol.Neurosurg.Psych., 27: 219-223 (1964)
153. Hunter, R., W.Blackwood, M.Smith and J.Cunnings: Neuropathological Findings in three Cases of Persistent Dyskinesia following Phenothiazine Medication. J.neurol.Sci., 7: 263-273 (1968)
154. Huygens, H., J.Verceken and A.Tanghe: Dextimide in the Control of Neuroleptic-induced Extrapyramidal Side-effects. Psychiat.Neurol.Neurochir., 76: 251-259 (1973)
155. Hyttel, J.: Effect of neuroleptics on the disappearance rate of ^{14}C -labelled catecholamines formed from ^{14}C -tyrosine in mouse brain. J.Pharm.Pharmac., 26: 538-596 (1974)
156. Idänpään-Heikkilä, J., E.Alhava, M.Olkinuora and I.Palva: Clozapine and agranulocytosis. Lancet ii: 611 (1975)
157. Immiel, H.: Medizinische Statistik. Stuttgart: Schattauer-Verlag 1974
158. Ionescu, R., S.Nica, L.Oproiu, A.Niturad and B.Tudorade: Double-blind-Study in Psychopathic Behaviour Disorders (Clozapine and Pericyazine). Pharmakopsych., 6: 294-299 (1973)
159. Isermann, H. und R.Haupt: Auffällige EEG-Veränderungen unter Clozapin-Behandlung bei paranoid-halluzinatorischen Psychosen. Nervenarzt, 47: 268 (1976)
160. Itil, T.M., C.Unverdi and D.Metha: Clorazepate dipotassium in tardive dyskinesia. Am.J.Psychiat., 131: 1291 (1974)

161. Itoh, H., S. Miura, Y. Cohei: A method for explaining dysknetic movements - a film presentation. *Psychopharmacol. Bull.* 12: 3-4 (1976)
162. Jacobson, C., R. Baldessarini and T. Manschrek: Tardive and withdrawal Dyskinesia associated with Haloperidol. *Am. J. Psychiat.* 131: 910-913 (1974)
163. Janowsky, D., M. Khaled el-Yousef, J. M. Davis, H. J. Sekerke, D. R. Morris and E. Decker: Effects of Amantadine on Tardive Dyskinesia and Pseudoparkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 286: 785 (1972)
164. Janowsky, D. S., H. J. Sekerke and J. M. Davis: Differential Effects of Amantadine on Pseudoparkinsonism and Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.*, 9/1: 37-38 (1973)
165. Jovanovic, U.: Categories of psychotropic drug effects on sleep EEG and EOG. *Activ. nerv. sup.*, 16: 209-210 (1974)
166. Joyston-Bechal, M. P.: Persistent oral dyskinesia in treatment with phenothiazine derivatives. *Lancet* i: 600 (1965)
167. Jus, K., A. Villeneuve and A. Jus: Tardive Dyskinesia and the Rabbit-Syndrome during Wakefulness and Sleep. *Am. J. Psych.*, 129: 765 (1972)
168. Jus, K., A. Jus and A. Villeneuve: Polygraphic Profile of Oral Tardive Dyskinesia and of Rabbit Syndrom. *Dis. Nerv. Syst.*, 34: 27-32 (1973)
169. Jus, K., A. Jus, A. Villeneuve and R. Villeneuve: Influence of concentration and motor performance on tardive dyskinesia and rabbit syndrome. *Can. Psych. Assoc. J.*, 18: 327-330 (1973)
170. Jus, A., R. Pineau, R. Lachance, G. Pelchat, K. Jus, P. Pires and R. Villeneuve: Epidemiology of Tardive Dyskinesia Part I. *Dis. Nerv. Syst.*, 37: 210-214 (1976)
171. Jus, A., R. Pineau, R. Lachance, G. Pelchat, K. Jus, P. Pires and R. Villeneuve: Epidemiology of Tardive Dyskinesia Part II. *Dis. Nerv. Syst.*, 37: 257-261 (1976)
172. Kazamatsuri, H.: Differentiation of tardive dyskinesias and drug-induced Parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 284: 1383 (1971)
173. Kazamatsuri, H., Ch. Chien and J. Cole: Therapeutic Approaches to Tardive Dyskinesia (A Review of the Literature). *Arch. Gen. Psychiat.*, 27: 491-499 (1972)
174. Kazamatsuri, H., Ch. Chien and J. Cole: Treatment of Tardive Dyskinesia I: Clinical Efficiency of a Dopamine-Depleting Agent, Tetrabenazine. *Arch. Gen. Psychiat.* 27: 95-99 (1972)

175. Kazamatsuri, H., Ch. Chien and J. Cole: Treatment of Tardive Dyskinesia II: Short-Term Efficacy of Dopamin - Blocking Agents, Haloperidol and Thiopropazate. *Arch. Gen. Psychiat.*, 27: 100-103
176. Kazamatsuri, H., Ch. Chien and J. Cole: Treatment of Tardive Dyskinesia III: Clinical Efficacy of a Dopamin Competing Agent, Methyl dopa. *Arch. Gen. Psychiat.*, 27: 824-827 (1972)
177. Kazamatsuri, H., Ch. Chien and J. Cole: Long-Term Treatment of Tardive Dyskinesia with Haloperidol and Tetrabenazine. *Am. J. Psychiat.*, 130: 479-483 (1973)
178. Keegan, D. and A. Rajput: Drug-Induced Dystonia Tarda: Treatment with L-Dopa. *Dis. Nerv. Syst.*, 34: 167-169 (1973)
179. McKenzie, G.M., F.J. Gordon and K. Viik: Some biochemical and behavioural correlates of a possible animal model of human hyperkinetic syndromes. *Brain. Res.* 47: 439-456 (1972)
180. Kennedy, P.F.: Chorea and Phenothiazines. *Brit. J. Psychiat.*, 115: 103-104 (1969)
181. Kennedy, P.F., H. Herskon and R. McGuire: Extrapyrimal Disorders after prolonged Phenothiazine Therapy. *Brit. J. Psychiat.*, 118: 509-518 (1971)
182. Klawans, H. and R. McKendall: Observations on the Effect of Levodopa on Tardive Lingual-Facial-Buccal Dyskinesias. *J. Neurol. Sci.*, 14: 189-192 (1971)
183. Klawans, H.L., M. Ilahi and S. Ringel: Toward an understanding of the pathophysiology of Huntington's Chorea. *Confin. Neurol.*, 33: 297-303 (1971)
184. Klawans, H.: The Pharmacology of Tardive Dyskinesias. *Amer. J. Psychiat.*, 130: 82-86 (1973)
185. Klawans, H.: The Pharmacology of extrapyramidal movement disorders. Monographs in Neural Sciences Vol. 2, Ed. H. Klawans, S. Karger-Verlag/Basel, 1973
186. Kline, N.: On the Rarity of Irreversible Oral Dyskinesias Following Phenothiazines. *Am. J. Psych.*, 124, (Suppl.): 48-54 (1968)
187. Korczyn, A.: Pathophysiology of drug-induced dyskinesias. *Neuropharmacol.* 11: 601-607 (1972)
188. Korsgaard, S.: Baclofen (Lioresal) in the treatment of neuroleptic-induced Tardive dyskinesia. *Acta psychiat. scand.* 54: 17-24 (1976)

189. Kruse, W.: Persistent muscular restlessness after phenothiazines treatment: report of 3 cases. *Br.J.Psychiat.*, 117: 152-153 (1960)
190. Kruse, W.: Treatment of Drug-induced extrapyramidal symptoms. *Dis.Nerv.Syst.* 21: 79-81 (1960)
191. Kulenkampff, C. und G.Tarnow: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation. *Nervenarzt*, 27: 178-180 (1956)
192. Kunin, R.A.: Manganese and Niacin in the Treatment of Drug-Induced Dyskinesias. *Orthomol.Psychiat.*, 5: 4-27 (1976)
193. Kurland, A.: Antipsychotic Drugs and their Extrapyramidal Complications. Knoll Pharmaceutical Company (1968)
194. Lambert, P.-A.: Le Syndrome extra-pyramidal induit par les neuroleptiques. Présentation aux Journées d'Actualités Neuro-Psychiatriques de Clermont-Ferrand.
195. Lapolla, A. and L.Nash: Treatment of Phenothiazine-induced Parkinsonism with Biperiden. *Current Therap. Res.*, 7: 536-541 (1965)
196. Lassen, J.B.: Inhibition of 4, α -Dimethyl-M-Tyramine (H77 (77)-induced hypermotility in rats by single and repeated administration of Chlorpromazine, Haloperidol, Clozapine and Thioridazine. *Psychopharmacologia*, 43: 25-29 (1975)
197. Lehmann, H.L., T.Bau and B.Saxena: A survey of extra-pyramidal manifestations in the inpatient population of a psychiatric hospital. *Lval Med.* 41: 909-916 (1970)
198. Lindt, S., H.Laueuer and E.Eichberger: The Toxicology of 8-Chloro-11(4 Methyl-1-piperazinyl)-5H-Dibenzo-(b,e)(1,4)diazepine (Clozapine). *Il Farmaco* 26: 585-602 (1971)
199. Linnoila, M., M.Viukari and O.Hietala: Effect of Sodium Valporate on Tardive Dyskinesia. *Brit.J.Psychiat.* 129: 114-119 (1976)
200. Luxenburger, O. und W.Wnzel: Grimassieren als Mobilitätssymptom in Psychiatrie und Neurologie. *Nervenarzt* 37: 557-559 (1966)
201. Matke, D.I.: The action of neuroleptic drugs on the motor system in man. *Pharmakopsychiat.* 5: 82-93 (1972)
202. Matussek, N. und W. Greil: Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmakokinetik von Psychopharmaka. *Arzneimitt.Forsch.* 25: 1178-1184 (1975)

203. Matz,R.,W.Rick,H. Thompson and S.Gershon: Clozapine, a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. Curr.Ther.Res. 16: 687-695 (1974)
204. Matz,R.,W.Rick,D.Oh,H.Thompson and G.Gershon: Clozapine- a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. Psychopharmacol.Bull.,11: 14 (1975)
205. May,V.: Therapeutische Kombination von Psychopharmaka und Beta-Sympatholytika. Nervenarzt 46: 268-271 (1975)
206. Medina,C.,M.Kramer und A.Kurland: Biperiden in the Treatment of Phenothiazine-Induced Extrapyramidal Reaktionen. JAMA 182: 1127-1129 (1962)
207. Merren, M.D.: Amantadine in Tardive Dyskinesia, (Letter to the Editor). N.Engl.J.Med.,286: 268 (1972)
208. Miller,R.J. and C.R.Hiley: Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced parkinsonism. Nature 248: 596-597 (1974)
209. Molcan,J.,V.Novotny and L.Schlupkova: Our experience with clozapine treatment. Activ.nerv.sup.,16: 200-201 (1974)
210. Moline,R.A.: Atypical Tardive Dyskinesia. Am.J.Psychiat.,132: 534-535 (1975)
211. Mones,R.J.: Experimental Dyskinesias in Normal Rhesus Monkey. Aus:"Advances in Neurology,Vol.1",S.665-669 (1973) Raven Press,New-York 1973
212. Morton.M.: A Study of the Withdrawal of Chlorpromazine or Trifluoperazine in Chronic Schizophrenia. Am.J.Psychiat.,124: 1585-1588 (1968)
213. Müller-Oerlinghausen,B.: Zur Vermeidung unerwünschter körperlicher Nebenwirkungen bei der Therapie mit Psychopharmaka. Nervenarzt,47: 211 (1976)
214. Munkvad: Neuroleptics in the Treatment of Schizophrenia. Aus:"The Neuroleptics"(Mod.Probl.Pharmapsych.Vol. 5),S.44-47,Ed. D.P.Bobon, S.Karger Verlag,Basel 1969
215. Nahunek,K.,J.Svestka,A.Rodova and J.Misurek:Further clinical and EEG experience with clozapine. Activ.nerv.sup.,16: 202-203 (1974)
216. Neumann,H.: Neuroleptische Intensivbehandlungen. Aus:"Klin.Psychopharmacol."(Mod.Probl.Pharmapsych. Vol.1) S.217-235, S.Karger,Verlag,Basel 1968,Ed.F.Freyhan,N.Petrilowitsch,P.Pulot.

217. Ilica, S., T. Ciurezu and L. Udangiu: Results achieved with clozapine (Leponex) in the treatment of neuroses. *Activ. nerv. sup.*, 16: 201-202 (1974)
218. Nick, M.J. et M.-H. Nicolle: Une médication spécifique du mouvement choréique, le halopéridol. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 115: 275-280 (1964)
219. Ohye, C., F. Bouchard, R. Boucher, L.J. Poirier: Spontaneous Activity of the Putamen after chronic Interruption of the Dopaminergic Pathway: Effect of L-Dopa. *J. Pharmacol. exp-ther.* 175: 700-708 (1970)
220. Pare, C.M.B.: Unwanted effects of long-term medication in Schizophrenia and depression. *Pharmakopsych.* 9: 187-192 (1976)
221. Paulson, G.W.: Permanent or complex dyskinesias in the aged. *Geriatrics*, 23: 105-110 (1968)
222. Paulson, G.: Dyskinesias in Monkeys. *Advances in Neurology*, 1: 647-650 (1973)
223. Paulson, G.W., C. Rizvi and G.E. Crane: Tardive dyskinesia as a possible sequel of long-term therapy with phenothiazines. *Clin. pediatr.*, 14: 953-955 (1975)
224. Polizos, P., D.M. Engelhardt and S.P. Hoffman: CNS Consequences of Psychotropic Drug Withdrawal in Schizophrenic Children. *Psychopharmacol. Bull.*, 9/1: 34-35 (1973)
225. Prange, A.J., I.C. Wilson, C.E. Morris and C.D. Hall: Preliminary Experience with Tryptophan and Lithium in the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.*, 9: 36-37 (1973)
226. Preiningerova, O., H. Hanus, M. Zapletalék: Clozapine in outpatient practice. *Activ. Nerv. Sup.*, 16: 204-205 (1974)
227. Prien, R., J. Cole and N. Belkin: Relapse in Chronic Schizophrenics following Abrupt Withdrawal of Tranquilizing Medication: *Brit. J. Psychiat.*, 115: 679-686 (1968)
228. Fryce, G. and H. Edwards: Persistent Oral Dyskinesia in Female Mental Hospital Patients. *Brit. J. Psychiat.*, 112: 983-987 (1966)
229. Racagni, G., D. Cheney, M. Trabucchi, E. Costa: In vivo actions of Clozapine and Haloperidol on the turnover rate of acetylcholine in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196: 323-332 (1976)
230. Reda, F.A., J. Escobar and J. Scanlan: Lithium Carbonate in the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 132: 560-562 (1975)

231. Ringel, S.P. and H.L. Klawans: Differentiation of tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonism. (Letter to the Editor). *N. Engl. J. Med.*, 284: 1382-1383 (1971)
232. Rosin, A.J. and A.M. Exton-Smith: Persistent dyskinesia in treatment with phenothiazine derivatives. *Lancet* i: 651 (1965)
233. Roxburgh, P.: Treatment of Persistent Phenothiazine-Induced Oral Dyskinesia. *Brit. J. Psychiat.* 116: 277-280 (1970)
234. Rubovits, R. and H. Klawans: Implications of Amphetamine-Induced Stereotyped Behaviour as a Model for Tardive Dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 27: 502-507 (1972)
235. Rubovits, R., B.C. Patel and H. Klawans: Effect of Prolonged Chlorpromazine Pretreatment on the Threshold for Amphetamine Stereotypy: A Model for Tardive Dyskinesias. *Adv. in Neurology*, 1: S. 671-679, (1973)
236. Rüther, E., R. Schildkrut, M. Ackenheil, E. Eben and E. Baumbauer: Metabolites of Biogenic Amines, extrapyramidal Symptoms and Psychopathological Status of Patient after Treatment with Neuroleptics. *Proc. I. World Congr. Biolog. Psychiat.*, Buenos Aires, 1974, in press
237. Rüther, E., R. Schildkrut, M. Ackenheil, E. Eben and H. Hippus: Clinical and Biochemical Parameters during Neuroleptic Treatment. I. Investigations with Haloperidol. *Pharmakopsych.* in press (1976)
238. Rüther, E., L. Davis, M. Paponsek, M. Reichinger, H. Reiter and M. Rudolph: Pharmakologische Beeinflussung zentraler serotonerger Mechanismen am Mensch und Auswirkungen auf den Schlaf. *Arzneimitt. Forsch.*, 26: 1071-1073 (1976)
239. Rüther, E.: Interaction of Neuroleptics Clozapine and Haloperidol. *Proc. CINP Congr. Quebec* 1976
240. Sato, S., R. Daly and H. Peters: Reserpine therapy of phenothiazine-induced dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, 32: 680-685 (1971)
241. Sayers, A.C. und H. Klinlogel: Neuropharmakologische Befunde unter chronischer Verabreichung von Haloperidol, Loxapin und Clozapin. *Arzneimitt. Forsch.* 24: 981-983 (1974)
242. Sayers, A.C., H.R. Bürki, W. Ruch and H. Asper: Neuroleptic induced hypersensitivity of striatal dopamin receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effects of Clozapine, Haloperidol, Loxapine and Chlorpromazine. *Psychopharmacol.* 41: 97-104 (1975)

243. Schmidt, W. and L. Jarcho: Persistent Dyskinesias Following Phenothiazine Therapy. *Arch. Neurol.* 14: 369-377 (1966)
244. Schmutz, J.: Absicht und Zufall in der Arzneimittelforschung, dargelegt am Beispiel der tricyclischen Psychopharmaka. *Pharmac. Acta. Helvet.*, 48: 117-132 (1973)
245. Schmutz, J.: Neuroleptic Piperazinyl-dibenzo-azepines. *Arzneimitt. Forsch.*, 25: 712-720 (1975)
246. Schönecker, M.: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen-Applikation. *Nervenarzt*, 28: 35 (1957)
247. Schulte, P.W. und H. Zimmermann: Unerwünschte Wirkungen bei Behandlung mit Neuroleptika in Kombinationspräparaten. *Med. Klinik*, 66: 1644-1648 (1971)
248. Siede, H. and H.F. Müller: Choreiform movements as a side-effect of phenothiazine medication in geriatric patients. *J. Am. geriat. Soc.*, 15: 517-522 (1967)
249. Sigwald, J., D. Bouttier, Raymondeaud, Piot: Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques. Quatre cas des dyskinésies farcio-bucco-linguo-masticatrice à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. *Rev. neurolog.*, 100: 751-755 (1959)
250. Simpson, G., D. Amuso, J. Blair and T. Frakas: Phenothiazine-produced extrapyramidal system disturbance. *Arch. Gen. Psych.* 10: 199-208 (1964)
251. Simpson, G.M. and J.W.S. Angus: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta. Psych. Scand.* 212: 11-19 (1970)
252. Simpson, G.M. and E. Varga: Clozapine - a new antipsychotic agent. *Curr. ther. Res.*, 16: 679-686 (1974)
253. Simpson, G.M. and E. Varga: Clozapine: A new unusual antipsychotic agent. *Psychopharmacol. Bull.* 11: 14-15 (1975)
254. Simpson, G.M., M.H. Branchey, J.H. Lee, A. Voitashevsky and B. Zoubok: Lithium in Tardive Dyskinesia. *Pharmakopsych.* 9: 76-80 (1976)
255. Singer, K. and M. Cheng: Thiopropazate Hydrochloride in Persistent Dyskinesia. *Brit. Med. J.*, 4: 22-25 (1971)
256. Snyder, S., D. Greenberg and H.I. Yamamura: Antischizophrenic Drugs and Brain Cholinergic Receptors. *Arch. Gen. Psych.*, 31: 53-61 (1974)

257. Stevens, J.: An Anatomy of Schizophrenia?
Arch.Gen.Psych.29: 177-189 (1973)
258. Stille, G. und H.Lauener: Zur Pharmakologie katatonigen Stoffe. 1.Korrelation zwischen neurolept.Katalepsie und Homovanillinsäuregehalt im Striatum bei Ratten.
Arzneimitt.Forsch.,21: 252-255 (1971)
259. Stille, G.: Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe: 3.Die Wirkung von Bulbocapuin.
Arzneimitt.Forsch.,21: 528-535 (1971)
260. Stille, G.: Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe: 4. Die Wirkung von Morphin.
Arzneimitt.Forsch.,21: 650-654 (1971)
261. Stille, G.: Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe: 5.Die Wirkung von Neuroleptika.
Arzneimitt.Forsch.,21: 800-808 1971
262. Stille, G.: Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe: 6.Schluß. Arzneimitt.Forsch.,21: 997-1003 (1971)
263. Stille, G., H.Lauener and E.Eichenberger: The pharmacology of 8-chloro-11-(4 methyl-1-piperazinyl) 5 H dibenzo (b,e) (1,4) diazepine (Clozapine).
Il Farmaco,26: 603 (1971)
264. Stille, G. und H.Hippius: Kritische Stellungnahme zum Begriff Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin).
Pharmakopsych.,4: 182-191 (1971)
265. Stille, G.: Pharmakologie von Clozapin: in : "Clozapin-Symposion", Herausgeber: Berner, P. und K.Kryspin-Exner S-13-19, Wien: Wander GMBH 1973
266. Stille, G.: Nebenwirkungen. In: "Clozapin-Symposion". Herausgeber: Berner, P. und K.Kryspin-Exner, S.133-139, Wien: Wander GMBH 1973
267. Stimmel, G.L.: Neuroleptics and the corpus striatum: Clinical implications. Dis.Nerv.Syst.,37: 219-224 (1976)
268. Satcher, H., R.Underwood, R.Beatty and O.Sugar: Orafacial Dyskinesia ,a Dental Dimension.
JAMA 216: 1459-1463 (1971)
269. Tarsy, D., N.Leopold and D.Sax: Cholinergic-adrenergic hypothesis of Mania and Depression. (Letter to the Editor). Lancet 4: 1153 (1972)
270. Turek, I., A.Kurland T.Hanlon and M.Bolun: Tardive Dyskinesia: Its Relation to Neuroleptic and Antiparkinson Drugs. Brit.J.Psychiat.,121: 605-612 (1972)

271. Turunen, S. and K. Ahté: The Bucco-Linguo-masticatory syndrome as a side-effect of neuroleptics therapy. *Psychiat.-Q.*, 41: 268-279 (1967)
272. Uhrbrand, L. and A. Faurbye: Reversible and Irreversible Dyskinesia after Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, Reserpine and Electroconvulsive Therapy. *Psychopharmacologia*, 1: 408-418 (1960)
273. Ungerstedt, U.: Postsynaptic Supersensitivity after G. Hydroxy-dopamin induced Degeneration of the Nigro-striatal Dopamin System. *Acta physiolog. Scand.* 367: 69-93 (1971)
274. Vale, S. and M. A. Espejel: Amantadine for Tardive Dyskinesia. *N. Engl. J. Med.*, 284: 673 (1971)
276. Villeneuve, A., J. C. Lavalée, L. Lemieux: Dyskinésie tardive post-neuroleptique: Laval med. 40: 832-837 (1969)
277. Villeneuve, A. and Z. Böszörményi: Treatment of Drug-induced dyskinesias. *Lancet* i: 353-354 (1970)
278. Villeneuve, A., K. Jus and A. Jus: Polygraphic Studies of Tardive Dyskinesia and of the Rabbit Syndrome during different Stages of Sleep. *Biolog. Psych.*, 6: 259-274 (1973)
279. Völler, G., I. Dèze, U. Gundlach und F. Muschard: Zur Problematik und Therapie des Auftretens L-Dopa induzierter Dyskinesien. *Nervenarzt*, 43: 584-586 (1972)
280. Vyncke, J.: The treatment of behaviour disorders in idiocy and imbecility with clozapin. *Pharmakopsychiat.*, 7: 225-229 (1974)
281. Waldmaier, P. C.: Clozapine and Dopaminmetabolism. *Europ. J. Pharmacol.* (In Press) (1976)
282. Webster, D. D.: Critical analysis of disability in Parkinson's disease. *Mod. Treatment*, 5: 257-282 (1968)
283. Whittier, J. R., C. Korenyi and D. Weitzman: Cinematographic analysis of dyskinesias: evolution of a System. *Psychopharmacol. Bull.*, 12: 4-5 (1976)
284. Wilk, S., E. Watson and M. Stanley: Differential sensitivity of two dopaminergic structures in rat brain to Haloperidol and to Clozapine. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 195: 265-270 (1975)
285. Widroe, H. J. and S. Heisler: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, 37: 162-164 (1976)

286. Wörz, R.: Auftreten persistierender später Hyperkinesen durch verschiedene Medikamente.
Activ.Nerv.sup., 15: 91-92 (1973)
287. Yarden, P. and W. Discipio: Abnormal movements and Prognosis in Schizophrenia.
Am.J.Psychiat., 128: 317-323 (1971)
288. York, D.: Possible dopaminergic pathway from substantia nigra to putamen. Brain Res., 20: 233-249 (1970)
289. Zapletalek, M., S. Pazdirek, T. Hübsch and D. Struad: Clinical experience with clozapine in psychoses.
Activ.nerv.sup., 16: 203-204 (1974)

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 23.3.1950 als Sohn der Ärzte Drs. Max und Elisabeth L ö s c h e r in Heidenheim an der Brenz geboren. Am 26.5.1968 bestand ich am dortigen Gymnasium das Abitur. Nach 12 Semestern Medizinstudium in Stuttgart-Hohenheim, Heidelberg und München legte ich am 10.1.1975 das Staatsexamen an der Universität München ab.

Nach 14 Monaten Medizinalassistentenzeit an der chirurgischen und medizinischen Poliklinik der Universität München und an der Universitäts-Frauenklinik Freiburg erhielt ich am 6.7.1976 die Approbation. Seit 1.10.1976 bin ich am Institut für Infektions- und Tropenmedizin als wissenschaftlicher Angestellter tätig.

